

ФОТЕМУСТИН В КОМБИНАЦИИ С КАРБОПЛАТИНОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ФОТЕМУСТИНОМ В МОНОРЕЖИМЕ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: диссеминированная меланома, фотемустин, карбоплатин

Введение. Диссеминированная меланома в большинстве случаев остается неизлечимым заболеванием. Современные возможности терапии ограничены в основном системным лечением, включая декарбазин в форме монотерии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Мы изучили новую схему химиотерапии, которая включает фотемустин и карбоплатин, по сравнению с фотемустин в монорежиме.

Пациенты и методы. В период с марта по август 2008 г. в исследование было включено 37 пациентов с диссеминированной меланомой. 18 пациентов получали фотемустин + карбоплатин (группа 1) и 19 пациентов получали фотемустин в монорежиме (группа 2). Исходные характеристики пациентов (возраст, пол и число пораженных органов) в обеих группах статистически значимо не различались. Три пациента из группы 1 и 10 пациентов из группы 2 ранее не получали лечение по поводу диссеминированной меланомы. 14 и 13 больных из группы 1 и 2 соответственно имели меланому кожи; другие больные страдали меланомой хориоидеи, слизистых оболочек или имели метастазы без ВПО. В обеих группах лечения применялся одинаковый режим введения фотемустина: 100 мг/м² в день 1, 8 и 15 с последующим 5-недельным интервалом. При отсутствии прогрессирования проводились поддерживающие курсы фотемустин в дозе 100 мг/м² в день 1 каждые 28 дней. В группе комбинированного лечения карбоплатин (AUC=5) назначали в каждом цикле в день 2.

Результаты. По критериям RECIST мы получили 2 полных ответа и 1 частичный ответ. Стабилизация заболевания была выявлена у 6 пациентов в группе 1. В группе 2 только у 1 пациента был зафиксирован частичный ответ, у 8 пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания ($p>0,5$). Медиана ВБП составила 3,7 (95% ДИ от 1 до 6,4) мес и 3,1 (95% 0,8 до 5,4) мес в группе 1 и 2 соответственно ($p>0,53$). Медиана ОВ в группе 2 составила 11,9 мес, тогда как медиана ОВ в группе 1 еще не была достигнута. При анализе побочных эффектов различий между схемами лечения выявлено не было. Наиболее частые побочные эффекты включали тромбоцитопению (3–4-й степени у 7/18 и 6/19 пациентов из группы 1 и 2 соответственно) и нейтропению (3–4-й степени у 7/18 и 5/19 пациентов из группы 1 и 2 соответственно). У одного пациента произошло не фатальное внутримозговое кровоизлияние.

Заключение. Статистически значимых различий при применении комбинированной терапии фотемустин и карбоплатином по сравнению с монотерапией фотемустин выявлено не было. В связи с этим мы не рекомендуем эту схему химиотерапии для рутинного применения при диссеминированной меланоме. Данные по большей частоте объективных ответов в группе комбинированной терапии нуждаются в подтверждении в более крупных контролируемых исследованиях.

Введение

Диссеминированная меланома кожи по-прежнему остается заболеванием с неблагоприятным прогнозом: 5-летний рубеж переживает не более 18% больных, а медиана продолжительности жизни составляет 6–12 мес [1]. В настоящее время наиболее широко для лечения метастатической болез-

ни применяются производные имидазотетразина (дакарбазин и темозоломид), нитрозопроизводные (BCNU, CCNU и т. д.), винкалалоиды, производные платины или комбинации на основе этих препаратов, хотя общепринятые стандарты лечения не определены. Частота объективных ответов на лечение по данным разных исследований составляет 10–50%, однако их длительность невелика и эффект терапии на общую продолжительность жизни остается спорным [1, 2].

Мы решили оценить эффективность и безопасность схемы полихимиотерапии с включением в нее

Адрес для корреспонденции

Самойленко И.В.

E-mail: igor.samoylenko@gmail.com

таких препаратов, как фотемустин и карбоплатин. Фотемустин представляет собой противоопухолевое средство, производное нитрозомочевины с алкилирующими и карбамилирующими свойствами. Оказывает цитостатическое действие. Химическая структура включает биоизомер аланина (амино-1-этилфосфоновая кислота), который облегчает проникновение молекул фотемустина в клетку и через ГЭБ. По данным нескольких исследований, фотемустин зарекомендовал себя как действенное средство при диссеминированной меланоме кожи. В монорежиме частота ответов на лечение достигает 24%, а у пациентов с метастазами в головной мозг — до 25%. [3]. Некоторые комбинации, содержащие фотемустин, также были изучены в рандомизированных исследованиях, в которых были получены обнадеживающие результаты [1, 3]. В связи с этим с нашей точки зрения интерес представляет комбинация этих двух противоопухолевых препаратов, потенциально эффективных при диссеминированной меланоме кожи.

Целью работы стало оценить безопасность новой схемы лечения и сравнить непосредственную эффективность комбинированного лечения с монотерапией фотемустином.

Пациенты и методы

В период с 06.03.2008 по 08.08.2008 г. в исследование были включены 37 пациентов с диссеминированной меланомой. Критерии включения были широкими и допускали участие в исследовании больных диссеминированной меланомой различного происхождения (меланома кожи, слизистых оболочек, хориоидеи, метастазы меланомы без выявленного первичного очага (ВПО)). В исследование включали пациентов, как уже получавших химиотерапию по поводу метастатической болезни, так и ранее не леченных. В исследование также принимали участие пациенты с поражением ЦНС.

Распределение больных происходило в 2 группы, в одной из которых проводили химиотерапию по схеме фотемустин 100 мг/м² в 1-, 8- и 15-й дни (вводная фаза) и карбоплатин (AUC=5) во 2-й день, далее через 5 недель фотемустин 100 мг/м² в 1-й день и карбоплатин (AUC=5) во 2-й день каждые 21 день. Другая группа пациентов получала монокимиотерапию фотемустином по стандартной схеме. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Методы статистического анализа

Для оценки различий между группами пациентов в исходных характеристиках использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для оценки выживаемости в двух группах использовали метод Каплана-Мейе-

ра. Для сравнения двух кривых выживаемости — лог-ранговый тест. Программное обеспечение — SPSS v. 17.0

Результаты

Все 37 больных закончили хотя бы 1 курс лечения по протоколу. По ходу исследования в связи с высокой частотой гематологических осложнений в группе комбинированного лечения схема вводного цикла была модифицирована за счет пропуска 3-го введения фотемустина (на 15-й день) и уменьшения интервала до первого поддерживающего цикла с 35 до 28 дней. Таким образом, хотя бы 2 введения фотемустина в группе комбинированного лечения получили все пациенты (из них 5 больных получили только 2 введения, причем 4 — в связи с прогрессированием болезни, 1 — вследствие непереносимости лечения). В группе монотерапии только один пациент получил 2 введения фотемустина, что было связано с быстрым прогрессированием заболевания и ухудшением общего состояния.

Переносимость лечения в целом оказалась приемлемой и сравнимой в обеих группах, хотя отчетливо прослеживается тенденция к большей частоте побочных эффектов в группе комбинированного лечения (табл. 2).

Среди негематологических побочных эффектов необходимо отметить геморрагический инсульт у одного больного в группе комбинированного лечения на фоне тромбоцитопении IV степени. Других серьезных негематологических побочных эффектов зарегистрировано не было, также не было зарегистрировано ни одного смертельного случая вследствие нежелательных явлений.

Частота случаев достижения контроля над заболеванием также была сравнима в обеих группах, однако в группе комбинированного лечения было зарегистрировано 2 полных, одна частичная ремиссия и 6 стабилизаций. Таким образом, частота контроля над заболеванием в группе комбинированного лечения составила 50%, а в группе монотерапии фотемустином — 47% (различия статистически незначимы, см. табл. 3). У одного пациента с полной ремиссией зафиксировано прогрессирование заболевания через 10,6 мес, у другого полный ответ продолжается около 20 мес. В группе монотерапии у одного пациента удалось добиться продолжительной стабилизации заболевания, после чего он был радикально прооперирован. После операции пациент не получал никакого лечения, и приблизительно через 15 мес у пациента выявлены метастазы в головной мозг.

Медиана времени до прогрессирования в группе комбинированного лечения составила 3,7 мес [95% ДИ от 0,997 до 6,403 мес], а в группе моноте-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Группа «Фотемустин»	Группа «Фотемустин + карбоплатин»
Число больных	19	18
Мужчины	6	9
Средний возраст [95% ДИ]	52,5 [45,6–59,4]	51,2 [45,2–57,4]
Стадии на момент начала лечения		
M1a	7	5
M1b	0	2
M1c	12	11
Мтс в головной мозг	3	3
Мтс в печень	6	2
Мтс в кости	4	0
Среднее количество пораженных органов [95% ДИ]	2,9 [2,1–3,7]	2,4 [1,6–3,2]
Медиана количества пораженных органов	2 (макс. – 5; мин. – 1)	2 (макс. – 5; мин. – 1)
Уровень ЛДГ	608,7 [331,8–885,64]	487,3 [295,0–679,5]
Среднее количество предшествующих линий ХТ	1,32 [0,45–2,18]	1,67 [1,08–2,26]
Ранее не было ХТ	10	3
Ранее проведенная ХТ включала:		
DTIC	7	10
Темозоломид	1	1
Цисплатин	6	6
Араноза	6	11
Наилучший ответ на предыдущее лечение		
Не было ХТ	10	3
Полная ремиссия	2	0
Частичная ремиссия	2	1
Стабилизация	2	7
Прогрессирование	3	7
Адьювантное лечение		
Было	10	11
ИФН	2	7
ECOG		
0	5	12
1	10	5
2	4	1
Источник		
НПО	2	3
Кожа	14	13
Слизистые	0	1
Хориоидея	3	1

Таблица 2. Гематологическая токсичность в двух группах лечения

	Группа «Фотемустин», n=19	Группа «Фотемустин + карбоплатин», n=18
Тромбоцитопения	9 (47%)	12 (67%)
В том числе тромбоцитопения III–IV ст. (CTCAE 3.0)	6 (31,5%)	7 (39%)
Нейтропения	7 (37%)	10 (56%)
В том числе нейтропения, III–IV ст. (CTCAE 3.0)	5 (26%)	7 (39%)
Анемия III–IV ст. (CTCAE 3.0)	3 (16%)	2 (11%)
Количество доз концен- трата тромбоцитов	11 (4 пациента, 21%)	21 (3 пациента, 17%)

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения

	Группа «Фотемустин», n=19	Группа «Фотемустин + карбоплатин», n=18
Контроль над заболева- нием	9 (47%)	9 (50%)
Полная ремиссия	0 (0%)	2 (11%)
Частичная ремиссия	1 (5%)	1 (5,5%)
Стабилизация	8 (42%)	6 (33%)
Прогрессирование	10 (53%)	9 (50%)

рапии фотемустин — 3,1 мес [95% ДИ от 0,825 до 5,375 мес] (различия не достигли уровня статистической значимости). Медиана общей продолжительности жизни в группе комбинированного лечения не достигнута (медиана периода наблюдения — 11,8 мес); медиана общей продолжительности жизни в группе монотерапии составила 11,9 мес [95% ДИ от 2,62 до 21,2 мес] (рис. 1).

Обсуждение

Диссеминированная меланома, безусловно, остается заболеванием с крайне плохим прогнозом. По данным Е.М. Аксель и соавт., в России с распространенными стадиями заболевания в 2007 г. обратились порядка трети всех больных меланомой кожи [4]; таким образом, поиск эффективных методов лечения диссеминированных форм является первостепенной задачей современной онкологии, сравнимой по своей значимости с улучшением ран-

ней выявляемости меланомы кожи. Ни в одной из существующих в настоящее время крупных работ не было показано преимущество какого-либо режима лечения диссеминированной меланомы перед наблюдением или «золотым стандартом» — дакарбазином — в отношении общей продолжительности жизни больных.

В 1990-х гг. были получены также обнадеживающие результаты исследований с применением полихимиотерапии: комбинирование нескольких препаратов позволяло увеличить частоту объективных ответов и довести ее до 50% и выше [3], но этот эффект, к сожалению, не трансформировался в увеличение продолжительности жизни.

Тем не менее мы приняли во внимание эти данные и решили оценить комбинацию из двух мощных противоопухолевых препаратов — фотемустина и карбоплатина, — применяющихся при меланоме кожи и, по нашим сведениям, недостаточно изученных в крупных рандомизированных исследованиях.

На первом этапе было принято решение провести пилотное нерандомизированное исследование, основной задачей которого было оценить переносимость комбинации фотемустина и карбоплатина. Широкие критерии включения позволяли нам более реально взглянуть на эффективность и переносимость препаратов в популяции пациентов, часто встречающихся в повседневной практике, а не изучать их в изолированной группе больных.

По нашим данным, основными побочными эффектами комбинированного лечения, как это и ожидалось, была гематологическая токсичность. Наиболее серьезную проблему представляла тромбоцитопения. Тяжелая тромбоцитопения (3–4-й степени) развилась практически у 40% больных, а у троих больных (17%) потребовалась неоднократная трансфузия концентрата тромбоцитов. Гематологическая токсичность была главной причиной увеличения интервала между циклами химиотерапии, что, в свою очередь, всегда несомненно сказывается на эффективности лечения. Вероятно, из-за небольшого числа пациентов в группе различия в частоте побочных эффектов не достигли статистически значимой разницы, однако тенденция к более высокой частоте в группе комбинированного лечения явно прослеживается. Частота и профиль побочных эффектов в целом соответствуют таковой, приводимой для комбинаций фотемустина с другими препаратами [1–3], в том числе с препаратами платины. Мы также не встретили случаев каких-либо неожиданных побочных эффектов.

Оценка эффективности лечения не была основной задачей данной работы. Однако, убедившись в приемлемом профиле токсичности данной комбинации, мы решили проанализировать данные об ее

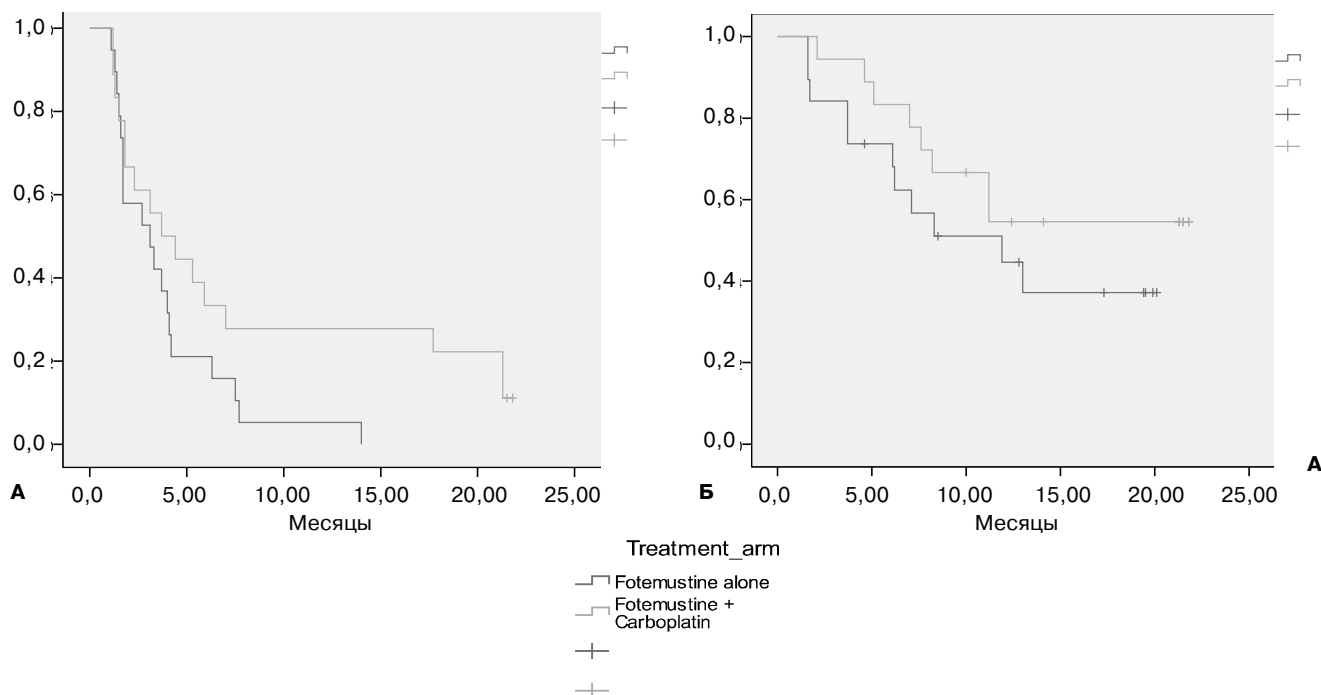


Рис. 1. Кривая выживаемости до прогрессирования (ВБП) (А) и общей выживаемости (Б) в двух лечебных группах. Медиана ВБП в группе фотемустина составляет 3,1 мес [95% ДИ от 0,825 до 5,375 мес], а в группе комбинированного лечения 3,7 мес [95% ДИ от 0,997 до 6,403 мес, $p=0,072$]. Медиана общей выживаемости в группе фотемустина составила 11,9 мес [95% ДИ от 2,62 до 21,2 мес], в группе комбинированного лечения — не достигнута

эффективности и сравнить их с таковыми у группы больных, получавших только фотемустин.

Мы не получили достоверных различий между двумя группами в отношении выживаемости без прогрессирования (медиана составляет 3,7 и 3,1 мес соответственно для группы комбинированного лечения и монотерапии) и для общей выживаемости (медиана в группе комбинированного лечения не достигнута, в группе монотерапии — 11,9 мес).

Обращает на себя внимание, что медиана общей продолжительности жизни во всей выборке (11,9 мес) превышает таковую во многих исследованиях. При этом только у 13 больных из всей выборки (35%) не было ранее никакой химиотерапии, т. е. 65% больных получали лечение второй и более линии.

Нам удалось получить только один стойкий полный ответ ($>1,5$ лет) при применении комбинированного режима и ни одного при монотерапии фотемустин. В связи с этим трудно выделить некую группу больных, которая могла иметь преимущество от назначения полихимиотерапии либо от назначения только фотемустина.

Мы не питаем иллюзий относительно достоверности полученных результатов: нерандомизированное исследование с неровно сбалансированными по исходным характеристикам группами больных небольшой мощности не может быть основанием для далекоидущих выводов. Тем не менее полученные

данные могут свидетельствовать в пользу тезиса об определенной эффективности полихимиотерапии при диссеминированной меланоме, в частности при ее лечении не в первой линии.

Заключение

По нашим данным, режим полихимиотерапии с применением фотемустина и карбоплатина обладает в целом приемлемым профилем токсичности, однако не показал каких-либо статистически и клинически значимых преимуществ перед монотерапией фотемустин. Обнадешивает относительно высокая частота контроля над заболеванием у больных, ранее получавших химиотерапию, и наличие нескольких полных ремиссий. Мы не рекомендуем применять данный режим в рутинной практике, однако его изучение в рамках более крупных и хорошо организованных клинических исследований может быть полезным.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Rossi A., Rossi L., Laudisi A. et al. Focus on Fotemustine. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2006, v. 25 (4), p. 461-468.
2. Tas F., Camlica H., Topuz E. Temozolomide in combination with fotemustine in patients with metastatic melanoma. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2008, v. 62, p. 293-298.
3. Semb K. A., Aamdal S., Bohmann T. et al. Clinical experience of fotemustine, cisplatin and high dose tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma. *Melanoma Research.* 1998, v. 8, p. 565-572.

4. Аксель Е.М., Давыдов М.И. (под ред.) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, № 3, т. 20, прил. 1, 2009.
5. Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fote-

mustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer. 1990, Nov. 1, v. 66 (9), p. 1873-1878.

Статья поступила 27.01.2010 г., принята к печати 10.03.2010 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

FOTEMUSTINE AND CARBOPLATINE VS FOTEMUSTINE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA: PROSPECTIVE NON-RANDOMIZED PILOT TRIAL

Samoylenko I., Kharkevich G., Demidov L.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: metastatic melanoma, fotemustine, carboplatin

Background. Metastatic melanoma in most cases remains incurable disease. Current treatment options are limited and mainly consist of systemic treatment such as dacarbazine with or without other chemotherapeutic agents. We have investigated new chemotherapy regimen, which combines two potent drugs fotemustine and carboplatin and compared it to fotemustine alone.

Patients and methods. Between March and August 2008 37 patients with metastatic melanoma were included. 18 pts received fotemustine + carboplatin (group 1) and 19 pts received fotemustine alone (group 2). Both groups did not differ significantly in baseline characteristics (age, sex, stage and number of involved sites). Three pts in group 1 and 10 in group 2 had been never treated for metastatic melanoma. Fourteen and 13 pts had cutaneous melanoma in group 1 and 2 respectively; other patients had uveal melanoma, mucosal melanoma and metastases from UPO. The schedule of fotemustine infusions was the same in both arms: induction consists of fotemustine 100 mg/m² on day 1, 8 and 15 followed by the 5 week treatment-free interval. If no progression was detected, supportive cycles of fotemustine 100 mg/m² on day 1 were performed every 28 days. In combination group carboplatin (AUC=5) administered each cycle on day 2.

Results. According to RECIST we registered 2 complete responses and 1 partial response, 6 pts were stable in group 1; in group 2 only 1 partial response was detected, 8 pts remained stable ($p>0,5$). Median PFS was 3,7 (95% CI 1 to 6.4) months and 3,1 (95% CI 0,8 to 5,4) months in group 1 and 2 respectively ($p>0,53$). Median OS in group 2 was 11,9 months, and median OS in group 1 is still not reached. Both treatments were comparable in respect to toxicity they induced. Most common side effects were thrombocytopenia (grade 3–4 7/18 and 6/19 pts for group 1 and 2 respectively) and neutropenia (grade 3–4 7/18 and 5/19 pts for group 1 and 2 respectively). In one patient from group 1 non-fatal brain hemorrhage occurred.

Conclusion. No significant benefit from combined treatment with fotemustine and carboplatin were revealed, so we do not recommend this regimen for routine use in advanced melanoma. Higher frequency of objective responses in combined treatment group should be proven in well-organized controlled trials.