

FOTEMUSTINA (MUPHORAN®): ATIVIDADE CLÍNICA NO MELANOMA MALIGNO DISSEMINADO E NAS METÁSTASES CEREBRAIS

Fotemustine (Muphiran®): clinical activity on disseminated malignant melanoma and brain metastasis

CRISTIANE FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO¹ AGNALDO ANELLI²

A fotemustina é uma nitrosuréia de terceira geração, ativa em melanoma maligno disseminado e especialmente contra metástases cerebrais, pela habilidade em atravessar a barreira hematoencefálica. A sua eficácia tem sido amplamente demonstrada em estudos de fase II, como monoterapia ou terapia combinada com dacarbazina. Nos estudos com monoterapia, a taxa de resposta varia de 16% a 47%, com maior taxa nos sítios não-viscerais e cerebral, respectivamente, bem como em pacientes previamente não tratados com quimioterapia. A principal toxicidade da droga é hematológica. Em terapia combinada, a associação com dacarbazina é considerada vantajosa, devido à melhor tolerabilidade e menor toxicidade hematológica. A combinação sequencial com objetivo de sinergismo na depleção da alquiltransferase, diminuindo assim o mecanismo de resistência celular, tem mostrado eficácia clínica aceitável, principalmente quando a fotemustina é administrada 24 horas após dacarbazina.

Unitermos: Melanoma maligno. Metástases cerebrais. Fotemustina.

Keywords: Malignant melanoma. Brain metastases. Fotemustine.

Introdução

A fotemustina é uma nitrosuréia de terceira geração caracterizada pela adição de um grupo α -aminofosfórico, o que lhe confere característica altamente lipofílica e portanto melhor penetração através da membrana celular. É uma droga ativa em metástases cerebrais do melanoma, pela habilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, apresentando também atividade nas metástases viscerais^(1,2).

A atividade da fotemustina no melanoma maligno disseminado, e particularmente nas metástases cerebrais, tem sido amplamente avaliada e confirmada em vários estudos de fase II, incluindo monoterapia ou terapia combinada com dacarbazina (DTIC), entre outras combinações⁽¹⁾. Este artigo revisa os resultados dos principais estudos.

Monoterapia

A atividade da fotemustina no melanoma maligno disseminado foi avaliada em estudo francês multicêntrico, preliminar, conduzido por Jacquillat et al. em 153 pacientes avaliáveis⁽³⁾, além de outros três estudos adicionais de fase II com menor número de pacientes^(4,6). O plano

1 - Residente do Terceiro Ano de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer de São Paulo.

2 - Chefe do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer de São Paulo.

Tabela 1. Fotemustina - resultados clínicos de estudos com monoterapia

N. pacientes	Jacquillat ^a	Retsas ^a	Aapro ^a	Schallreuter ^a
	153	24	30	19
Taxa resposta	24,2%	16,7%	20,0%	47,0%
*RC + RP	3 + 34	0 + 4	2 + 4	2 + 7
Resposta completa	2,0%	0%	6,7%	10,5%
Sítio/resposta				
Cerebral	25,0%	8,3%	14,3%	60,0%
Visceral	19,3%	16,7%	13,3%	30,0%
Não-visceral	31,8%	33,3%	37,5%	75,0%
Duração de resposta (semanas)	22 (7-80)	> 23,5 (16-35)	20 (12-34)	34 (9-50)
Resposta/QT anterior				
*Sem QT	30,7%	25,0%	46,2%	—
*Com QT	19,8%	12,5%	0%	—
*RC = Resposta Completa	*RP = Resposta Parcial	*QT = Quimioterapia		

terapêutico, critérios de inclusão e avaliação foram os mesmos nos quatro estudos e os resultados clínicos estão apresentados na tabela 1.

A fotemustina foi inicialmente administrada na dose de 100 mg/m² em infusão intravenosa de uma hora, semanalmente, por três a quatro semanas; após intervalo de cinco semanas. Pacientes com doença "responsiva" ou estável receberam uma dose de manutenção de 100 mg/m² a cada três semanas, até resposta máxima ou toxicidade inaceitável^(3,6).

A taxa de resposta global variou de 16,7% a 47,0% e a taxa de resposta completa variou de 0% a 10,5%. A resposta de acordo com o sítio metastático variou de 8,3% a 60% para metástases cerebrais, 13,3% a 30,0% para metástases viscerais e 31,8% a 75,0% em metástases não-viscerais. A média de duração de resposta variou de 20 a 34 semanas. Em todos os estudos avaliados, os pacientes não submetidos à quimioterapia anterior apresentaram melhor resposta que aqueles previamente tratados.

A toxicidade da droga também foi um critério avaliado em tais estudos, nos ciclos de indução, usando critérios da OMS (tabela 2). A principal toxicidade observada foi hematológica. Os pacientes desenvolveram leucopenia grau III nos quatro estudos (14,3% a 32,5%) e grau IV em dois estudos (13,8% e 23,8%); plaquetopenia grau III (10,5%

a 29,0%) e grau IV (5,3% a 23,8%) foi observada nos quatro estudos. É relevante salientar que tal toxicidade hematológica foi retardada, transitória e reversível.

A hepatotoxicidade documentada pela elevação de transaminases e fosfatase alcalina foi leve, transitória e reversível. Ambas, hepatotoxicidade e mielotoxicidade não foram correlacionadas com achados clínicos.

Os efeitos colaterais gastrointestinais documentados foram moderados, e facilmente controlados com terapia antiemética de rotina. Não

foram descritas outras toxicidades (renal, cardíaca ou pulmonar).

Terapias combinadas

Muitos regimes de poliquimioterapia têm sido testados. A dacarbazina é uma droga de referência no tratamento do melanoma disseminado, porém outras substâncias também são utilizadas. Aqui incluímos as combinações com fotemustina amplamente pesquisadas, tais como a combinação não-sequencial com dacarbazina, combinação sequencial com dacarbazina, e outras drogas como os alcalóides da vinca⁽⁷⁾ e o interferon α ^(8,9).

Combinação não-sequencial DTIC + fotemustina

O melanoma maligno metastático apresenta um prognóstico ruim. O tratamento com quimioterapia é altamente insatisfatório. Dacarbazina (DTIC) é o agente único mais efetivo em melanoma maligno disseminado, com taxas de respostas maiores que 20% em monoterapia⁽¹⁰⁾. Por isso, vários regimes de terapia combinada têm sido testados com o objetivo de aumentar as taxas de respostas.

A poliquimioterapia com DTIC e fotemustina tem mostrado resultados promissores. O DTIC não tem resistência cruzada com fotemustina, tem padrão de toxicidade diferente e não tem atividade contra metástase cerebral, apesar de também ser um agente alquilante. Portanto, foi considerada vantajosa a combinação das duas drogas a fim de aumentar a taxa de resposta global e a média de duração da resposta, além de incremento na taxa de resposta em metástases cerebrais⁽¹⁾.

Tabela 2. Fotemustina - Toxicidade em estudos de monoterapia

Parâmetro	Grau	Jacquillat ^a	Retsas ^a	Aapro ^a	Schallreuter ^a
Leucopenia	III	32,5%	14,3%	25,0%	15,8%
	IV	13,8%	23,8%	0%	0%
Plaquetopenia	III	29,0%	14,3%	16,7%	10,5%
	IV	11,3%	23,8%	5,6%	5,3%
Náusea/Vômito	II	18,1%	19,0%	40,0%	10,5%
	III	7,3%	5,3%	1,2%	0%
	IV	0,4%	0%	0%	0%
TGO	III + IV	6,8%	0%	0%	0%
TGP	III + IV	10,6%	23,5%	5,3%	0%
FA	III + IV	4,0%	0%	0%	—

Um estudo multicêntrico de fase II foi conduzido na França, com um total de 103 pacientes avaliáveis entre 1988 e 1989⁽¹¹⁾. Os critérios de inclusão foram os mesmos utilizados nos estudos de monoterapia. O seguinte esquema de tratamento foi utilizado: ciclo de indução com fotemustina 100 mg/m² em infusão de uma hora, semanalmente por duas semanas (D1 e D8), e dacarbazina 250 mg/m²/dia por quatro dias (D15 a D18), seguido por um período de descanso de cinco semanas. Para pacientes estáveis ou “responsivos”, o curso de manutenção consistiu de fotemustina 100 mg/m² no D1 e DTIC 250 mg/m²/dia D2 a D5 a cada três semanas, até progressão de doença ou toxicidade limitante.

Entre os 103 pacientes avaliáveis, a taxa de resposta global foi 27,2%, com 11,6% de respostas completas e 15,6% de respostas parciais. A média de duração das respostas foi 21,5 semanas (variando de 8 a 53 semanas). Para as respostas completas, a média de duração das respostas foi 27,5 semanas. As taxas de respostas de acordo com os sítios foram: metástase cerebral (26,3%), metástase visceral (18,2%), metástase não-visceral (37,5%). Tratamento prévio não mostrou efeito na taxa de resposta (29% em pacientes pré-tratados e 26% em pacientes sem tratamento anterior)^(11,12).

A principal toxicidade foi a mielossupressão moderada, que foi menos severa com o tratamento combinado em comparação à monoterapia. Leucopenia graus III e IV ocorreram em 27,4% dos pacientes (46,3% em monoterapia); plaquetopenia ocorreu em 23,4% (40,3% em monoterapia). Hepatotoxicidade foi observada em poucos casos, com elevação moderada e transitória de enzimas hepáticas. Os efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas e vômitos) foram levemente exacerbados com a associação do DTIC.

Avaliando e comparando os resultados da terapia combinada, nesse estudo acima relatado, com os resultados de monoterapia com fotemustina no estudo anteriormente citado (Jacquillat), observamos que no estudo combinado a dose de fotemustina no ciclo de indução foi reduzida (300 mg/m² para 200 mg/m²). Isso talvez possa justificar taxas de respostas maiores na monoterapia com fotemustina. Já a taxa de resposta completa parece mais freqüente no grupo de terapia combinada (11,6% x 2,0%). As metástases cerebrais mantêm-se como sítios “responsivos” (26,3%) com o regime combinado, apesar da supressão de 100 mg/m² de fotemustina. Deve ser salientado que 59,5% dos pacientes da monoterapia foram pré-tratados, enquanto apenas 14,5% dos pacientes da terapia combinada o foram. Isso pode ter influenciado as taxas de respostas. Parece não ter havido vantagem do tratamento combinado para lesões viscerais, enquanto lesões não-viscerais parecem responder melhor. Toxicidade hematológica menos severa está relacionada a menor dose total de fotemustina, que é a única droga mielossupressora no regime combinado. Náusea e vômito relacionados à fotemustina são moderados em ambos os regimes e levemente acentuados com a dacarbazina no protocolo combinado⁽¹¹⁾.

Em conclusão, esse estudo confirma a eficácia da fotemustina no tratamento de melanoma maligno disseminado em uma grande série de pacientes, e particularmente sua atividade em metástases cerebrais. A combinação com dacarbazina parece especialmente eficiente em metástases de pele e linfonodos e igualmente ativa em lesões viscerais e cerebrais

quanto à monoterapia. Porém, mostrou ser menos mielossupressora, bem tolerada e seguramente aplicável em pacientes ambulatoriais⁽¹¹⁾.

Combinação seqüencial com dacarbazina

A fotemustina é um agente alquilante e sua atividade pode ser parcialmente restringida por diferentes mecanismos de resistência. A alquiltransferase O₆ (O₆ AT) é especialmente eficiente em reduzir a efetividade dos agentes alquilantes, particularmente as nitrosuréias, pela remoção do grupo alquil da posição O₆ da guanina antes que ligações cruzadas possam ser formadas. É possível evitar essa resistência pela saturação da O₆AT com um agente alquilante e a administração posterior breve de uma nitrosuréia ativa (fotemustina). Tem sido mostrado que a dacarbazina é um agente muito potente na saturação da O₆AT; com base nesses argumentos, pacientes têm sido tratados com combinação seqüencial de DTIC e fotemustina⁽¹³⁾.

Nos estudos iniciais com terapia seqüencial, o DTIC foi administrado duas a quatro horas antes da fotemustina na tentativa de obter efeito sinérgico na depleção da O₆AT, que atua como um fator na resistência celular aos agentes quimioterápicos. Apesar de respostas objetivas satisfatórias em vários estudos, esse esquema é acompanhado de toxicidade pulmonar (síndrome da angústia respiratória e fibrose pulmonar) em 5% dos pacientes, que parece estar relacionada com diminuição extensiva de O₆AT; o mesmo não tem sido observado em monoterapia com DTIC ou fotemustina, nem nos regimes de combinação alternada. Portanto, para evitar a toxicidade pulmonar, o regime seqüencial foi ajustado conforme o desenho do estudo abaixo citado; o intervalo entre o DTIC e a fotemustina foi prolongado para 24 horas e a dose do DTIC reduzida para 200 mg/m² a cada quatro semanas⁽¹⁰⁾.

Um estudo de combinação seqüencial (Seeber et al.)⁽¹⁰⁾ com 63 pacientes avaliáveis (43 homens e 20 mulheres), portadores de melanoma maligno metastático, sendo 29 pacientes previamente tratados com imuno ou quimioterapia, avaliou o esquema de DTIC 200 mg/m² e 24 horas após, fotemustina 100 mg/m² a cada quatro semanas, até um total de dez ciclos ou até progressão de doença. A taxa de resposta global foi 11%, com 5% de respostas completas e 6% de respostas parciais; doença estável em 52% dos pacientes, com uma média de duração de resposta de quatro meses e progressão de doença em 37%. A melhor taxa de resposta foi obtida em metástases pulmonares (25%) e linfonodais (10%). Não foram observadas respostas objetivas de metástases em fígado, ossos ou cérebro. A quimioterapia foi geralmente bem tolerada; com apenas 14% dos pacientes apresentando plaquetopenia graus III e IV; náusea e vômito foram facilmente controlados e não houve toxicidade pulmonar⁽¹⁰⁾.

Apesar de taxa de resposta objetiva baixa, esse estudo conseguiu doença estável em mais de 50% dos pacientes, com uma média de duração de quatro meses. Pacientes não selecionados, bem como alta taxa de terapia prévia, podem ter influenciado na resposta ao tratamento. A eficácia clínica em metástases pulmonares e não-viscerais foi confirmada pelo estudo. Foi confirmada também a baixa

resposta de metástases cerebrais com regime sequencial combinado, permanecendo a monoterapia com fotemustina e o regime combinado alternado como melhor escolha nesses casos. Não está claro se a ausência de efeitos colaterais pulmonares foi devida a baixa dosagem do DTIC, ou a diferente esquema de uso das duas drogas.

Em resumo, os dados demonstrados nesse estudo de administração sequencial de fotemustina 24 horas após DTIC têm uma eficácia clínica aceitável, especialmente em pulmão e metástases não-viscerais, com mínimos efeitos colaterais hematológicos, sem toxicidade pulmonar. Esse regime, portanto, parece ser um tratamento de valor paliativo para pacientes com melanoma avançado, Estádio Clínico IV, contribuindo para aumento da qualidade de vida nesses pacientes⁽¹⁰⁾.

Outras combinações com fotemustina

A fotemustina tem sido avaliada também em combinação com outras substâncias, tais como alcalóides da vinca e o interferon α . Khayat et al.⁽⁷⁾ publicaram os resultados de um estudo fase II combinando fotemustina (100 mg/m² no D1 e D8), DTIC (450 mg/m² D14 e D15) e vindesina (3 mg/m² D14 e D15) em ciclo de indução. Eles observaram taxa de resposta de 44% (4 RC e 9 RP) entre 27 pacientes avaliáveis, com média de duração de resposta de 35 semanas. Essa combinação requer estudos adicionais.

O interferon α tem sido amplamente avaliado em estudos, em combinação com fotemustina e dacarbazina. Um estudo conduzido por Weichenthal et al. avaliou a eficácia do tratamento combinado (interferon e fotemustina) em 50 pacientes avaliáveis, com resposta

objetiva em 14 pacientes. Apesar de efetiva e bem tolerada, a combinação das drogas não mostrou vantagem evidente sobre monoterapia com fotemustina, no tratamento de melanoma metastático⁽⁹⁾.

Outros dois estudos de fase II foram conduzidos por Avril et al., um combinando fotemustina e interferon α , e outro com fotemustina, dacarbazina e interferon α . Nos dois estudos, o interferon foi dado semanalmente por duas semanas, iniciando uma semana após fotemustina ou DTIC. A taxa de resposta variou de 0% a 21,4%. Podendo-se concluir que não há vantagem na combinação dessas drogas pelo apresentado pelos presentes estudos⁽¹⁾.

Conclusão

A atividade da fotemustina foi bem estabelecida por estudos de fase II, tanto em monoterapia como em combinação com outras drogas. Regressão objetiva de metástases cerebrais foi observada como parâmetro constante, independente do esquema de tratamento utilizado. Essa atividade em metástases cerebrais e a excelente tolerância da droga são as maiores vantagens comparada ao DTIC, uma vez que as taxas de resposta global são semelhantes. A sugestão é de que pacientes com metástases cerebrais isoladas devem ser tratados com monoterapia baseada em fotemustina. Pacientes com metástases viscerais devem ser tratados com regimes combinados (fotemustina e DTIC), principalmente se têm metástases não-viscerais múltiplas. A combinação de DTIC, fotemustina e vindesina parece promissora, necessitando de investigações adicionais.

Summary

Fotemustine is a third generation nitrosurea with activity in metastatic malignant melanoma, specially in brain metastasis due to its ability in crossing the hemato-encephalic barrier. The efficacy of fotemustine has been largely demonstrated in several phase II trials as monotherapy and in combination with dacarbazine. When used as a single drug, the overall response rate range from 16% to 47%, with higher activity in non-visceral and brain lesions, particularly in patients with no previous exposure to chemotherapy. Myelosuppression is the major toxicity. The combination of fotemustine and dacarbazine is effective, presenting minor side effects, including a better bone marrow tolerance. The sequential use of fotemustine and dacarbazine, intending to overcome the drug resistance to alkylating agents is highly efficient with acceptable side effects.

Referências bibliográficas

1. Khayat D, Avril MF, Gerard B, Bertrand P et al. Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 1992; 2:147-51.
2. Merimsky O, Inbar M, Reider-Grosswasser I, et al. Fotemustine with or without dacarbazine for brain metastases of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1991; 27:1066.
3. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicentric phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; 66:1873-8.
4. Retsas S, Bayliss M, Sheikh N, et al. Chemotherapy of malignant melanoma; the European experience. *Rev Med Intern* 1990; 11(suppl 2):51-58.
5. Clabresi F, Aapro M, Becquart D, et al. Multicentric phase II trial of single agent fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. *Ann Oncol* 1991; 2:377-378.
6. Schallreuter KU, Wenzel E, Brasso FW, et al. Positive phase II study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 29:85-87.
7. Khayat D, Borel C, Karila A, et al. Pilot study of fotemustine (FTMU), dacarbazine (DTIC) and vindesine (VDS) in the treatment of metastatic malignant melanoma [abstracts]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1991; 32:1206.
8. Comella P, Daponte A, Casaretti R, et al. Fotemustine and dacarbazine plus recombinant interferon alpha2a in the treatment of advanced melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:1326-9.
9. Weichenthal M, Mohr P, Stephan U, et al. Fotemustine and interferon a2b in metastatic malignant melanoma. *Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124:55-9.
10. Seeber A, Binder M, Steiner A, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus fotemustine. *Eur J Cancer* 1998; 34:2129-31.
11. Avril MF, Bonneterre J, Cupissol D, et al. Fotemustine and dacarbazine: a combined regimen for malignant melanoma: final report on 103 evaluable patients [abstracts]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:297.