

Cel: Określenie skuteczności i toksyczności topotekanu, stosowanego jako leczenie ratunkowe u chorych na zaawansowaną postać nabłonkowego raka jajnika uprzednio przeleczonych chemicznie.

Pacjentki i metody: 15 chorych na zaawansowaną postać nabłonkowego raka jajnika uprzednio przeleczonych cytostatykami poddano terapii topotekanem. Topotekan podawany był w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 1,5 mg/m² przez 5 kolejnych dni w cyklach co 21 dni. Toksyczność leczenia oceniano na podstawie kryteriów NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Wyniki: 15 pacjentek włączonych do badania otrzymało przynajmniej dwa kursy topotekanu (średnio 4, przedział 2–6). Wśród tej grupy 46 proc. (7/15) miało chorobę wrażliwą, 27 proc. (4/15) oporną, a 27 proc. (4/15) przetrwała zgodnie z definicją oporności na pochodne platyny. Analizując odpowiedzi, wśród 9 chorych ze zmianą mierzalną stwierdzono całkowitą remisję (CR) u 11,1 proc. (1/9 ocenialnych pacjentek), częściową remisję (PR) u 22,2 proc. (2/9), stabilizację choroby (SD) u 33,3 proc. (3/9) progresję choroby (PD) u 33,3 proc. (3/9). Średni czas do progresji wyniósł 4,2 mies., SD±1,47 (przedział 2–6). Średni czas przeżycia 7,33 mies., SD±3,57 (przedział 3–15). U 46,6 proc. (7/15) chorych w trakcie leczenia wystąpiła neutropenia III i IV stopnia wg NCI, niedokrwistość wymagająca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych pojawiła się u 66,6 proc. (10/15), a 33,3 proc. (5/15) miało trombocytopenię IV stopnia wg NCI. Z toksyczności niehematologicznych III stopnia najczęściej obserwowano wyłysienie u 53,3 proc. Nie stwierdzono zgonów związanych z toksycznością leku.

Wnioski: Topotekan jest cytostatykiem wykazującym aktywność względem raka jajnika u chorych uprzednio przeleczonych. Toksyczność, szczególnie hematologiczna, wymaga odpowiedniego postępowania.

Słowa kluczowe: chemioterapia, topotekan, zaawansowany nabłonkowy rak jajnika.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa topotekanu

w leczeniu chorych na nabłonkowego raka jajnika, uprzednio przeleczonych

Activity and feasibility of topotecan in the overtreated advanced epithelial ovarian cancer

Lubomir Bodnar, Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik, Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Jan Korniluk

Klinika Onkologii – Oddział Kobiety, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie

WPROWADZENIE

Rak jajnika jest czwartym z nowotworów złośliwych, prowadzących u kobiet do śmierci, po raku piersi, szyjki macicy i płuca. W Polsce w 1999 r. stwierdzono 3 030 nowych przypadków wystąpienia tego nowotworu, co stanowi 5,9 proc. ogólnej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 11,0/100 tys. kobiet. Zgony z powodu raka jajnika stanowią 1/3 zgonów na nowotwory złośliwe narządu rodowego w Polsce. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 6,7/100 tys. kobiet [1]. Skąpość objawów klinicznych we wczesnych stadiach powoduje, że rak jajnika u większości (ok. 70–80 proc.) pacjentek jest wykrywany w zaawansowanym okresie choroby w stopniu III lub IV wg klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

Obecnie w pierwszym rzucie leczenia stosuje się paklitaksel w dawce 135 mg/m² z cisplatyną 75 mg/m², który w III fazie badania porównującego skuteczność tej terapii do cyklofosfamidu z cisplatyną okazał się lepszym schematem terapii, dającym większe całkowite odpo-

dzi oraz dłuższe okresy wolne od choroby i przeżycia [2]. Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika odpowiadają w 73–77 proc. przypadków, mediana czasu do progresji wynosi 16–18 mies. a mediana przeżycia całkowitego wynosi 35–38 mies. [2, 3]. Niestety, u większości pacjentek, które odpowiedziały całkowicie na leczenie, zdarzają się nawroty.

Ponowne leczenie nawrotów raka jajnika chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentek, które są platynowrażliwe daje odpowiedzi do 50 proc., natomiast u chorych platynoopornych odpowiedzi są dużo gorsze i wynoszą poniżej 10 proc. [4]. Dlatego wciąż poszukuje się nowych leków, zwłaszcza dla tej drugiej grupy pacjentek. Obecnie w leczeniu drugorzutowym wykorzystuje się leki o innych mechanizmach działania, pozbawionych krzyżowej oporności: paklitaksel, topotekan, irinotekan, winorelbinę, gemcyabinę, liposomalną pegylowaną doksorubicynę i doustny etopozyd.

Topotekan to pochodna kamptotecyny, jest półsyntetycznym analogiem alkaloidu kamptotecyny wyizolowanego z *Camptotheca acuminata*, drzewa rosnącego w południowych Chinach. Mechanizm działania polega

Objective. To determine the activity and feasibility of the topotecan therapy in previously chemo-overtreated patients with advanced ovarian cancer.

Methods. 15 previously overtreated patients with advanced ovarian cancer were given chemotherapy based upon topotecan. Topotecan was infused intravenously for 30 minutes at a dose of 1.5 mg/m² every day according to 5-day schedule repeated every 21 days. The toxicity profile was noted according to NCI criteria.

Results. 15 patients with advanced ovarian cancer were given at least 2 courses of topotecan (median 4, range 2–6). Among the enrolled patients 46% (7/15) were defined as sensitive to cisplatin, 27% (4/15) – resistant and 27% (4/15) – sustained ovarian cancer. We noted the following results: CR (complete response) – 11.1% (1/9), PR (partial response) – 22.2% (2/9), SD (stable disease) – 33.3% (3/9) and PD (progression of disease) – 33.3% (3/9). Time to progression was 4.2 months (median) SD±1.47 (range 2–6). Survival – 7.33 months (median), SD±3.57 (range 3–15). Toxicity profile: 3 and 4 neutropenia according to NCI criteria in 46.6% (7/15) of patients. Anaemia was noted in 66.6% (10/15) of patients and thrombopenia in 33.3% (5/15). Non-haematology toxicity was limited to alopecia that appeared in 53.3% (8/15) of patients.

Conclusions. Topotecan seems to be an efficacious drug especially for patients with advanced ovarian cancer that was sustained or overtreated previously. Toxicity profile needs to be monitored carefully and proper medication is necessary when indicated. In advanced overtreated ovarian cancer patients with good performance status topotecan might be useful. Further studies are needed to compare this therapy with other agents used in such fashion.

Key words: chemotherapy, topotecan, advanced epithelial ovarian carcinoma.

na hamowaniu topoizomerazy I enzymu zmniejszającego napięcia torsyjne cząsteczki DNA poprzez indukcję powstawania odwracalnych pęknięć w obrębie pojedynczych nici. Topoizomeraza I jest enzymem jądrowym, niezależnym od cyklu komórkowego, obecnym zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych, ale jej ekspresja w komórkach nowotworowych jest znacznie silniejsza w przeciwieństwie do zdrowych tkanek [5–7]. Cytotoksyczne działanie topotekanu ujawnia się w czasie aktywności enzymów replikujących, oddziałujących na kompleks utworzony z topotekanu, topoizomerazy I i DNA. Topotecan nie jest substratem dla P-170 glikoproteiny oraz innych białek odpowiedzialnych za wystąpienie wielolekowej oporności na cytostatyki, które odgrywają główną rolę w oporności na pochodne platyny i taksoidy [8, 9].

Przedstawione badanie pokazuje skuteczność i toksyczność topotekanu w leczeniu nawrotowego nabłonkowego raka jajnika u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu chemioterapią standardową.

MATERIAŁ I METODY

Pacjentki

Pomiędzy styczniem 2002 a kwietniem 2003 r. włączono do badania 15 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika potwierdzonym histopatologicznie, u których wystąpił nawrót choroby. Chore posiadały mierzalną zmianę w dwóch wymiarach widoczną w badaniu obrazowym (ultrasonograficznym, tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym) i/lub podwyższone miano markera Ca-125 powyżej 60 U/ml. Do leczenia zakwalifikowano kobiety w wieku 18–65 lat, w dobrym stanie ogólnym wg WHO 0–2, z wydolnym szpikiem kostnym (liczba krwinek białych $\geq 3,5 \times 10^9/L$, granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$), poziomem hemoglobiny ($\geq 9,0$ g/dL), właściwą funkcją wątroby (poziom bilirubiny

$\leq 2,0$ mg/dL), stężeniem AspAT/ALAT i fosfatazą alkaliczną ≤ 2 -krotnie powyżej normy, a w przypadku zmian o charakterze przerzutowym w wątrobie $\leq$ do 5-krotności wartości normy); z prawidłową funkcją nerek – kreatyniną do 1,5 mg/dL lub kliresem kreatyniny ≥ 60 ml/min. Okres od ostatniej operacji, uprzedniej hormonoterapii i chemioterapii wynosił powyżej 4 tyg. Do badania włączano pacjentki zarówno platynowrażliwe, platynooporne, jak też z przetrwałą chorobą nowotworową. Jeżeli pojawienie się pierwszej wznowy nastąpiło powyżej 6 mies., chore określano mianem platynowrażliwych, do 6 mies. od zakończenia poprzedniej terapii pacjentki definiowano jako platynooporne. Natomiast kobiety z objawami nowotworu w badaniu fizykalnym oraz w badaniach obrazowych (TK, USG), a także utrzymującym się dużym stężeniem swoistego markera Ca 125 lub też z mikroskopowymi ogniskami raka w powtórnej operacji *second-look* określano jako pacjentki z przetrwałą chorobą. Chore zakwalifikowane do badania wyraziły zgodę pisemną lub ustną.

PLAN LECZENIA

Pacjentki otrzymywały topotecan (Hycamtin; GlaxoSmithKline amp. á 4 mg) w dawce 1,5 mg/m²/dobę w 30-minutowym wlewie przez 5 kolejnych dni, co 21 dni. Początkowa dawka topotekanu była redukowana w przypadku wystąpienia powikłań hematologicznych IV stopnia wg NCI, głównie trombocytopenii. Dodatkowo dopuszczano możliwość stosowania chemioterapii lokoregionalnej: dootrzewnowej i dotętniczej.

KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE I OCENY PRZEŻYCIA

Ocenę odpowiedzi przeprowadzono wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych – (RECIST), które określają odpowiedź: całkowitą (CR), częściową (PR), stabilizację (SD) oraz progresję (PD) choroby zasadniczej. CR to ustąpienie wszystkich zmian i objawów, potwierdzone

w kolejnej ocenie po co najmniej 4 tyg. PR to zmniejszenie się co najmniej o 30 proc., potwierdzone w kolejnej ocenie po co najmniej 4 tyg. SD to określenie niespełniające kryteriów PR i PD. PD to powiększenie się o co najmniej 20 proc. najmniejszej sumy wymiarów lub pojawienie się nowych zmian [10].

Badanie markera nowotworowego Ca-125 przeprowadzano na początku leczenia, po 3 kursach chemioterapii, w razie podejrzenia progresji choroby, na zakończenie leczenia i 28 dni po ostatnim kursie chemioterapii. Ocena zmian stężeń markera Ca-125 interpretowano wg kryteriów Rustina i wsp. [11]. Pięćdziesięcioprocentową odpowiedź określano, jeżeli doszło do zmniejszenia wartości markera o 50 proc., w 2 kolejno badanych próbkach surowicy, natomiast 75-procentową odpowiedź jako zmniejszenie się wartości markera o 75 proc. w 3 kolejnych badaniach w porównaniu do wartości wyjściowych.

Ocenę toksyczności hematologicznej, jak i w stosunku do innych narządów, przeprowadzano wg kryteriów NCI (*National Cancer Institute*).

W analizie statystycznej przeżycia zastosowano estymator Kaplana-Meiera. Analizowane parametry zostały scharakteryzowane przez wartość średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Przyjęto jako znamienne statystycznie poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

Charakterystyka pacjentek

Analizie poddano 15 pacjentek, leczonych w Klinice Onkologii Kobiet z nawrotem nabłonkowego raka jajnika, pod względem oceny odpowiedzi oraz toksyczności leczenia. Dane demograficzne badanej populacji przedstawia tab. 1. Średni wiek pacjentek wynosił 50 lat ($SD \pm 7,04$, przedział 31–64 lata). Stopień sprawności ogólnej przy włączeniu do leczenia wynosił WHO – 0 u 27 proc. (4/15), WHO – 1 u 67 proc. (10/15), WHO – 2 u 6 proc. (1/15) pacjentek. Średnia liczba

Tab. 1. Charakterystyka pacjentek

Charakterystyka	Liczba pacjentek
całkowita liczba pacjentek	15
wiek (w latach)	
średni	50
przedział	31–64
stopień sprawności ogólnej (wg WHO)	
0	27 proc. (4/15)
1	67 proc. (10/15)
2	6 proc. (1/15)
odpowiedzi na chemioterapię I linii zawierającą pochodne platyny	
platynowrażliwe	27 proc. (4/15)
platynooporne	46 proc. (7/15)
choroba przetrwała	27 proc. (4/15)
typ histologiczny:	
– rak surowiczy	47 proc. (7/15)
– rak śluzowy	13 proc. (2/15)
– rak endometrialny	33 proc. (5/15)
– rak jasnokomórkowy	7 proc. (1/15)

Tab. 2. Odpowiedzi na leczenie topotekanem

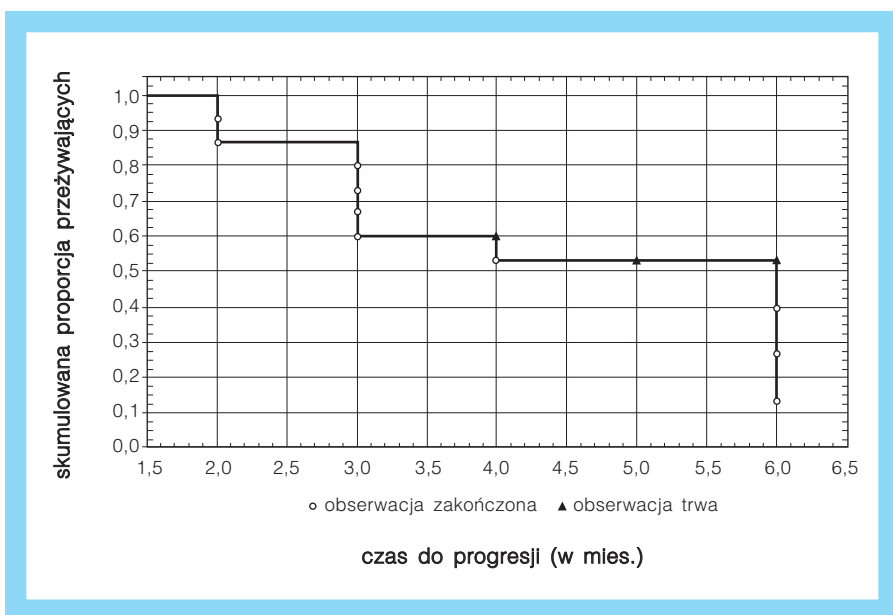
Wyniki	Częstość
całkowite odpowiedzi/liczba pacjentek ze zmianą mierzalną (proc.)	11,1 proc. (1/9)
częściowe odpowiedzi/liczba pacjentek ze zmianą mierzalną (proc.)	22,2 proc. (2/9)
stabilizacja choroby/liczba pacjentek ze zmianą mierzalną (proc.)	33,3 proc. (3/9)
progresja choroby/liczba pacjentek ze zmianą mierzalną (proc.)	33,3 proc. (3/9)
wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, proc. (95-procentowy przedział ufności)	33,3 proc.
75-procentowa redukcja stężenia markera Ca-125	33, 3 proc. (4/12)
50-procentowa redukcja stężenia markera Ca-125	8 proc. (1/12)
średni czas do progresji, w mies.	4,2; $SD \pm 1,47$ (przedział 2–6)
średni czas przeżycia, w mies.	7,33; $SD \pm 3,57$ (przedział 3–15)

wcześniejszych schematów chemioterapii wynosiła 3 (przedział 1–6). W populacji poddanej leczeniu 27 proc. kobiet (4/15) określono z chorobą platynowrażliwą, 46 proc. (7/15) platynooporną i 27 proc. (4/15) z przetrwałą chorobą nowotworową.

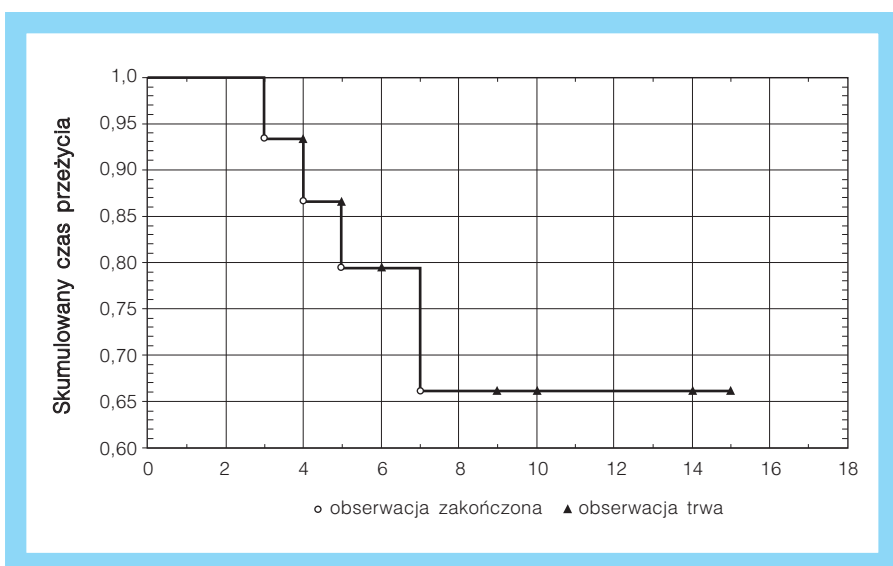
Najczęstszym typem histopatologicznym był rak surowiczy.

Dawkowanie topotekanu

Łącznie podano u 15 chorych 65 kursów chemioterapii. Średnia liczba zastosowanych kursów chemio-



Ryc. 1. Krzywa czasu do progresji Kaplana-Meiera pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych topotekanem



Ryc. 2. Krzywa przeżyć Kaplana-Meiera pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych topotekanem

terapii zawierającej topotekan wyniosła 4,5 (przedział 2–6). U 7 chorych zastosowano dodatkowe leczenie, w postaci chemioterapii dootrzewnowej złożonej z karboplatyny – 20 proc. (3/15), z cisplatyny – 13 proc. (2/15), 5-Fluorouracyl 7 proc. (1/15). Jedna pacjentka 7 proc. (1/15) otrzymała dodatkowo chemioterapię do tętnicy wątrobowej, składającą się z cisplatyny z powodu potwierdzonych histopatologicznie przerzutów do wątroby raka jajnika. Hematologiczne powikłania opóźniły podawanie kolejnych kursów u 80 proc. pacjentek (12/15), a 13 proc.

(2/15) chorych wymagało redukcji dawki topotekanu.

Analiza odpowiedzi na leczenie topotekanem

Wśród 9 pacjentek ze zmianą mierzalną w badaniach obrazowych stwierdzono całkowitą remisję (CR) u 11,1 proc. (1/9 ocenialnych pacjentek), częściową remisję (PR) u 22,2 proc. (2/9), stabilizację choroby (SD) u 33,3 proc. (3/9), progresję choroby (PD) u 33,3 proc. (3/9). Przy użyciu jako wyznacznika odpowiedzi na leczenie zmian stężenia

Ca-125 w badanej grupie u 12 pacjentek z podwyższonym poziomem markera wg kryteriów Rustina zaobserwowano 75-procentowe zmniejszenie poziomu markera u 33,3 proc. (4/12 ocenialnych chorych). 50-procentowa redukcja stężenia Ca-125 wystąpiła u 8 proc. (1/12). Średni czas do progresji wyniósł 4,2 mies., $SD \pm 1,47$ (przedział 2–6) wyliczony na podstawie metody Kaplana i Meiera dla wszystkich pacjentek włączonych do badania (ryc. 1). Średni czas przeżycia 7,33 mies., $SD \pm 3,57$ (przedział 3–15) (ryc. 2.).

Toksyczność leczenia

Głównym objawem wynikającym z toksyczności leczenia topotekanem była supresja szpiku. U 46,6 proc. (7/15) chorych w trakcie leczenia wystąpiła neutropenia III i IV stopnia wg NCI, niedokrwistość wymagająca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych pojawiła się u 66,6 proc. (10/15), a 33,3 proc. (5/15) miało trombocytopenię IV stopnia wg NCI. Z toksyczności niehematologicznych III stopnia najczęściej obserwowano wyłuszenie u 53,3 proc. (8/15). Nie stwierdzono zgonów związanych z toksycznością leku.

DYSKUSJA

Chemioterapia drugiej, czy też kolejnej linii w nawrotach raka jajnika jest coraz powszechniej stosowana. To leczenie obejmuje pacjentki młode, w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań hematologicznych i biochemicznych do chemioterapii. Obecnie topotekan jest zalecany jako jedna z opcji leczenia *drugiego* lub *kolejnego rzutu* u chorych na zaawansowanego raka jajnika, u których wcześniejsza chemioterapia (zawierająca związki platyny) okazała się nieskuteczna. Ważny przy podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu jest czas wolny od choroby i okres bez leczenia cisplatyną. Najlepsze efekty leczenia topotekanem uzyskuje się, jeżeli pacjentka pozostawała bez leczenia i bez cech wznowy choroby od 18 do 24 mies. [4, 12].

Topotekan jest szczególnie zalecanym lekiem dla kobiet z chorobą przetrwałą oraz oporną na pochodne platyny. Dotychczas opublikowane badania II i III fazy pokazują, że obiektywne odpowiedzi w tej grupie pacjentek uzyskuje się w przedziale 12–19 proc. chorych [13–15]. W pracy Olejnika i wsp. [16], największym polskim badaniu nad zastosowaniem topotekanu w drugim rzucie leczenia, przeprowadzonym na grupie 28 pacjentek z opornym rakiem jajnika, uzyskano 26 proc. (8/28) obiektywnych odpowiedzi oraz średni czas odpowiedzi 29,5 tyg. W grupie chorych wrażliwych na pochodne platyny uzyskuje się wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na chemioterapię zawierającą topotekan, wynoszącą od 19 do 37 proc. [17–19].

W naszym badaniu pacjentki stanowiły niejednorodną grupę chorych, zarówno pod względem linii stosowanych chemioterapii (od 1 do 6 wcześniejszych rzutów leczenia) oraz czasu odpowiedzi na pierwszorzutowe leczenie, zawierające pochodne platyny (włączono pacjentki z przetrwałą chorobą, oporną oraz platynowrażliwe). Działanie topotekanu zależne jest od dawki i czasu ekspozycji, w naszym badaniu lek stosowano wg najbardziej optymalnego schematu dawkowania 1,5 mg/m² przez 5 kolejnych dni w cyklach co 3 tyg. Otrzymane 33,3 proc. odpowiedzi jest wynikiem nieco gorszym od uzyskanego przez Gore M. i wsp. [20] – 37,1 proc, ale lepszym niż wykazany przez Kudelkę i wsp. [13] – 14 proc. obiektywnych odpowiedzi, czy też Bookmana i wsp. [18] 13,7 proc. obiektywnych odpowiedzi. Średni czas do progresji w naszym badaniu, który wyniósł 4,2 mies. jest zbliżony do wyników Gordon i wsp. [20] oraz Ross i wsp. [21]. Natomiast jest gorszy od wykazanych przez Carmichael i wsp. [22] – 23 tyg. oraz McGuire i wsp. [17] – 9,6 mies. Otrzymany średni czas przeżycia 7,33 mies. jest wynikiem

podobnym do uzyskanego przez Bolisa i wsp. [23], nieco lepszym od wykazanego przez Swishera i wsp. [24] – 6 mies. oraz gorszym od uzyskiwanych przez Gordona i wsp. [20] – 15 mies., czy też McGuire i wsp. [17] – 20,2 mies., ale warto zaznaczyć, że 46 proc. (7/15) pacjentek nadal pozostaje w naszej obserwacji.

Na wynik leczenia topotekaniem w naszym badaniu wpłynęła kwalifikacja pacjentek chemiowrażliwych na pochodne platyny oraz zastosowanie skojarzonej chemioterapii lokoregionalnej u 46,6 proc. pacjentek w postaci wlewów dootrzewnowych lub przez tętnicę wątrobową, złożonych z cytostatyków, takich jak karboplatyna, cisplatyna oraz fluorouracyl.

Z dotychczas opublikowanych wyników badań zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej w nabłonkowym raku jajnika głównie ma miejsce jako leczenie skojarzone z pierwszą linią chemioterapii systemowej oraz jako forma konsolidująca po leczeniu pierwszorzutowym. Podawanie cytostatyków dootrzewnowo pozwala na uzyskanie znacznie wyższego stężenia miejscowego leków w porównaniu do systemowego. W przypadku cisplatyny i karboplatyny różnica wynosi 10–20 razy na korzyść stężenia w jamie otrzewnowej. Stężenie 5-fluorouracylu w jamie otrzewnowej jest 360 razy większe niż w krążeniu ogólnym [25, 26].

Porównując efekty terapii topotekaniem z innymi lekami wykorzystywanymi w II rzucie, takimi jak etopozyd, pegylowana liposomalna doksorubicyna, docetaksel, gemcytabina, alteramina, epirubicyna, oksaliplatyna, winorelbina u chorych na postać cisplatynoporną nabłonkowego raka jajnika, nie wykazano przedłużenia czasu przeżycia pacjentek po jego zastosowaniu oraz większego odsetka odpowiedzi obiektywnych [26].

Analizując badanie III fazy, przeprowadzone na najliczniejszej grupie 473 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, jako leczenie

II linii porównywano topotekan z preparatem liposomalnej pegylowanej doksorubicyny. Uzyskano podobny odsetek odpowiedzi obiektywnych, bez znamiennych statystycznie różnic wśród chorych ze wznową raka jajnika (odpowiednio 19,7 proc. i 17 proc., $p=0,39$). W obu grupach czas do progresji wynosił 18 tyg., a średnie czasy przeżycia odpowiednio 60 i 56,7 tyg. ($p=0,341$). Jednocześnie zauważono, że stosowanie liposomalnej doksorubicyny wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, co jest szczególnie istotne przy leczeniu o założeniu paliatywnym [20].

W badaniu ten Bokkel Huinink i wsp. [15] przeprowadzonym na grupie 112 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jako leczenie II rzutu porównywano topotekan w dawce 1,5 mg/m²/dobę przez 5 dni z paklitaksemem w dawce 175 mg/m² w 3-godzinny wlew. Oba schematy były powtarzane w cyklach co 21 dni. W grupie topotekanu uzyskano 20,5 proc. odpowiedzi, a w grupie paklitakselu 13,2 proc. ($p=0,138$). Czas do uzyskania odpowiedzi był dłuższy w grupie topotekanu niż paklitakselu (9 w porównaniu do 6 tyg.). Średni czas do progresji był zamiennie dłuższy w grupie topotekanu i wynosił 23,1 tyg., a w grupie paklitakselu 14 tyg. ($p=0,002$). Średnie przeżycie wyniosło odpowiednio 61 i 43 tyg. ($p=0,515$). Także inne badania potwierdziły wyższą skuteczność topotekanu w porównaniu do paklitakselu [27].

Podjęmowane są próby stosowania u chorych ze wznową raka jajnika chemioterapii wielolekowej, zawierającej topotekan wraz z innymi nowymi lekami o udowodnionej skuteczności w nawrotowym raku jajnika, jak: paklitaksel, gemcytabina.

Przy chemioterapii II rzutu z użyciem paklitakselu i topotekanu u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika po leczeniu pierwotnym opartym na związkach platyny, u których nie stosowano wcześniej

taksanów, uzyskano ok. 40 proc. odpowiedzi. Do najważniejszych objawów ubocznych należała neutropenia III i IV stopnia, która towarzyszyła ponad połowie cykli [28].

Zachęcające wstępne wyniki, zarówno jeśli chodzi o profil toksyczności, jak i skuteczność, uzyskali Sehouli i wsp. [29] schematem leczenia zawierającym topotekan i gemcytabinę u 21 chorych ze wznową raka jajnika po pierwotnym leczeniu paklitaksem i pochodnymi platyny. Uzyskano średni czas do progresji 8,8 mies. oraz średni czas przeżycia 21,1 mies., przy akceptowanej klinicznie toksyczności.

WNIOSEK

Topotekan jest cytostatykiem, który pozwala walczyć z zaawansowanym rakiem jajnika, szczególnie u chorych już uprzednio przeleczonych. Leczenie to wymaga pilnego monitorowania parametrów hematologicznych i odpowiedniego postępowania w przypadku toksyczności III i IV stopnia wg kryteriów NCI.

PIŚMIENNICTWO

- Didkowska J. i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Krajowy rejestr nowotworów*. Centrum Onkologii. Warszawa 2002
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. *Cyklophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N Engl J Med 1996; 334: 1-6.
- Stuart G, Bertelsen K, Magioni C, et al. *Updates analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin – paclitaxel as first line treatment for advanced ovarian cancer: Mature results of the EORTC_GCCG. NO-COVA. NCIC CTG and Scottish Intergroup Trial* [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 361A.
- Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. *Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cis-platin*. J Clin Oncol 1991; 9: 389-93.
- Reilly S, Rowinsky E, Schichenmyer W, et al. *Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired renal function*. J Clin Oncol 1996.
- Rowinsky E, Greochow L, Hendricks C, et al. *Phase I and pharmacologic study of topotecan: novel topoisomerase inhibitor*. J Clin Oncol 1992; 10: 647-56.
- Schichenmyer W, Rowinsky E, Donehower R, et al. *The current status of camptotecin analogues as antitumor agents*. J Nat Cancer Inst 1993; 85: 271-91.
- Chen AY, Yu C, Potmesil M, et al. *Camptothecin overcomes MDR 1 – mediated resistance in human KB carcinoma cells*. Cancer Res 1991; 51: 6039-44.
- Horowitz SB, Cohen D, Rao S, et al. *Taxol: Mechanisms of action and resistance*. J Natl Cancer Inst 1993; 15: 55-61.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. *Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors*. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16.
- Rustin GJS, Nelstrop AE, Bentzen SM, et al. *Selection of Active Drugs for Ovarian Cancer Based on CA-125 and Standard Response Rates in Phase II Trials*. J Clin Oncol 2000; 18: 1733-9.
- Blackledge G, Lawton F, Redman C, et al. *Management of the Patient With Recurrent Ovarian Cancer*. Br J Cancer 1989; 59: 650-3.
- Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, et al. *Phase II study of intravenous topotecan as a 5 day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma*. J Clin Oncol 1996; 14: 1552-7.
- Creemers Bolis G, Gore M, et al. *Topotecan an active drug in the second line treatment of epithelial ovarian cancer: Results of a large European phase II study*. J Clin Oncol 1996; 14: 3056-61.
- Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, et al. *Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer*. J Clin Oncol 1997; 15: 2183-93.
- Olejnik M, Nowak-Markwitz E, Magnowski P, Spaczyński M. *Skuteczność i toksyczność topotekanu w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika opornego na cisplatynę*. Współczesna Onkologia 2003; 7: 122-6.
- McGuire WP, Blessing JA, Bookman MA, Lentz SS, Duntion CJ. *Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma*. A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000; 18: 1062-7.
- Bookman MA, Malström H, Bolis G, Gordon A, et al. *Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: An open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel*. J Clin Oncol 1998; 15: 3345-52.
- Gore M, Clarke-Pearson D, Beckman R, Fields S, et al. *Topotecan (TOPO) in the treatment of first-relapse patients following platinum (p)/paclitaxel (TX) therapy for advanced ovarian cancer: results of pooled analysis*. Annals of Oncology 2000, Suppl. 4; 11: 81, Abstract 3620.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. *Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan*. J Clin Oncol 2001; 19: 3312-22.
- Ross G, Lane S, Dane G. *Long-term survival in a phase III randomised study of topotecan (T) vs paclitaxel (P) in advanced epithelial ovarian carcinoma*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S326.
- Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, et al. *Topotecan, a new active drug, vs. Paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma: International Topotecan Study Group Trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 283.
- Bolis G, Scarfone G, Tateo S, Mangili G, Villa A, Parazzini F. *Response and Toxicity to Topotecan in Sensitive Ovarian Cancer Cases with Small Residual Disease after First-Line Treatment with Carboplatin and Paclitaxel*. Gynecol Oncol 2001; 80: 13-15.
- Swisher EM, Mutch DG, Rader JS, Elbendary A, Herzog TJ. *Topotecan in Platinum – and Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1997; 66: 480-6.
- Markman M. *Intraperitoneal therapy for treatment of malignant disease principally confined to the peritoneal cavity*. Crit Rev Oncol Hematol 1993; 14: 15-28.
- Markman M. *Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results*. Lancet Oncol 2003; 4: 277-83.
- Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, et al. *Topotecan, a new active drug, vs. Paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma: International Topotecan Study Group Trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 283.
- Fabbro M, Leduc B, Mignot P, et al. *Topotecan and paclitaxel in second line treatment of advanced ovarian cancer (AOC): a gineco phase II trial*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S 324.
- Sehouli J, Lichtenegger W, Oskay G, et al. *Relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with platin and paclitaxel – a phase II study*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S323-S324.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Lubomir Bodnar**
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: lubo@esculap.pl