

Rak jajnika ciągle stanowi jeden z najpoważniejszych problemów w onkologii ginekologicznej. W Polsce choruje corocznie 3 tys. kobiet. Połowa z nich umiera mimo leczenia. Podstawowym elementem terapii jest operacja cytoredukcyjna, po której stosuje się chemioterapię opartą na schemacie TP (paklitaxel z pochodnymi platyny). Okres remisji po takim leczeniu jest różnie długi. Istnieje jednak grupa chorych, u których rak nie wykazuje wrażliwości na stosowaną standardową chemioterapię. Należy wówczas zastosować inne cytostatyki o potencjalnej skuteczności w raku jajnika. W przedstawionej pracy badano skuteczność i toksyczność topotekanu w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika. Lek podawano 28 chorym z nowotworem w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO, u których nie uzyskano remisji po leczeniu schematem TP. Topotekan podawano w dawce 1,0–1,5 mg/m<sup>2</sup> przez 5 kolejnych dni w 30-minutowej infuzji. Cykle powtarzano co 21 dni. Wielkość dawki zależna była od wystąpienia objawów toksycznych w kolejnych cyklach. Zaobserwowano całkowitą remisję (CR) u 2 kobiet, a u 6 zanotowano częściową remisję (PR). Średni czas odpowiedzi wynosił 29,5 tyg. U chorych z wodobrzuszem stwierdzono zmniejszenie szybkości jego narastania. Granulocytopenia wystąpiła u 60,8 proc. chorych, a trombocytopenia u 21,7 proc. Oceniamy, że topotekan stosowany w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika opornego na cisplatynę powoduje znaczne przedłużenie życia kobiet chorych na raka jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia, topotekan.

# Skuteczność i toksyczność topotekanu w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika opornego na cisplatynę

*The efficacy and toxicity of topotecan in second line chemotherapy in platinum resistant ovarian cancer*

Mikołaj Olejnik, Ewa Nowak-Markwitz, Piotr Magnowski, Marek Spaczyński

Klinika Onkologii Ginekologicznej,  
Akademia Medyczna im K. Marcinkowskiego, Poznań

Rak jajnika stanowi 5,5 proc. wszystkich nowotworów występujących u kobiet w Polsce i ok. 18 proc. nowotworów narządów płciowych. Corocznie choruje w Polsce ok. 3 tys. kobiet; 50 proc. z nich umiera mimo leczenia. Przyczyną złych wyników leczenia jest zarówno brak skutecznej profilaktyki, co wiąże się z późnym rozpoznaniem raka, jak również brak znaczących postępów w leczeniu uzupełniającym. Systemowa chemioterapia po właściwie prowadzonym leczeniu operacyjnym stanowi podstawę leczenia skojarzonego raka jajnika. W pierwszorzutowej chemioterapii uzupełniającej stosuje się schematy oparte na paklitaxelu i pochodnych platyny. Mimo, że odsetek odpowiedzi na cisplatynę wynosi 60–80 proc., to 5-letnie przeżycia obserwowane są tylko u 15–20 proc. chorych. Oznacza to, że po różnym czasie remisji następuje wznowa procesu nowotworowego. Zachodzi konieczność zastosowania leczenia drugorzutowego w postaci chemioterapii. Odsetek odpowiedzi na drugorzutowe leczenie pojedynczymi cytostatykami – mel-

falanem, karboplatiną, hexamethylmelaminą, ifosfamidem i etoposidem wynosi 8–26 proc. [1–3]. Jest to zwykle odpowiedź krótkotrwała. Nowym lekiem do drugorzutowej chemioterapii raka jajnika jest stosowany od niedawna topotekan [4]. Faza I badań klinicznych nad tym lekiem rozpoczęła się w 1990 r. [5]. Topotekan jest półsyntetycznym, rozpuszczalnym w wodzie analogiem camptotecinu, alkaloidu wyodrębnionego z drzewa *camptotheca acuminata* rosnącego w Chinach. Lek hamuje wybiórczo topoizomerazę I, enzym uczestniczący w procesie replikacji DNA. Topoizomeraza I jest obecna zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych, ale jej ekspresja w komórkach nowotworowych jest w przeciwieństwie do tkanek zdrowych znacznie silniejsza [5–8]. Topotekan łączy się z topoizomerazą I, stabilizuje wiązanie tego enzymu z DNA, uniemożliwiając ponowne połączenie się pociętego łańcucha, co w rezultacie powoduje fragmentację DNA i śmierć komórki [9, 10]. Stosowano różne schematy dawkowania. Czynnikiem limitującym dawkę

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer death in women. In Poland it affects 3 000 women every year. Half of them die despite the treatment. The first-line therapy includes the cytoreduction surgery followed by chemotherapy. The administration of platinum (carboplatin or cisplatin) has become a conventional first-line chemotherapeutic strategy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Platinum is administered either alone, or most often in combination with taxane. Approximately 10–15% of patients achieve and maintain complete response to therapy. Patients develop platinum resistant disease with requires second-line therapy. Topotecan, topoisomerase I inhibitor is currently recommended for the treatment of recurrent and platinum-resistant ovarian cancer. The overall response rate to treatment with topotecan ranges from 19–33% in platinum-sensitive to 14–18% in platinum-resistant patients.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of topotecan in platinum-resistant epithelial ovarian cancer cases. **Material and methods:** We administered topotecan as second-line chemotherapy to 28 women with platinum-resistant FIGO III and IV ovarian cancer. Inclusion criteria included the lack of response during platinum including chemotherapy courses (average after 4.1 courses). All patients had measurement changes in abdomen cavity confirmed by ultrasound or tomography and received topotecan intravenously 1.0–1.5 mg/m<sup>2</sup>/day as 30 min. infusion for 5 consecutive days per cycles. The dose of topotecan was cut from 1.5 mg/m<sup>2</sup> to 1.0 mg/m<sup>2</sup> because of granulocytopenia (less than 1000/mm<sup>3</sup>) established one day before the start of a subsequent course. Cycles were repeated every 28 days. All patient were evaluated for toxicity and response. The chemotherapy was continued until disease progression but no longer than 6 months. In the

okazała się supresja szpiku kostnego [5]. Wykazano, że dawka 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni powtarzana co 21 dni jest maksymalną tolerowaną dawką, która nie wymaga prewencyjnego stosowania cytokin krwiotwórczych [11].

Celem naszej pracy była ocena skuteczności i toksyczności topotekanu stosowanego w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika odporne na cisplatynę.

## MATERIAŁ I METODYKA

Leczeniem objęto 28 chorych w wieku 30–68 lat (średnio 49,8) w Klinice Onkologii Ginekologicznej w latach 1995–2001 z rozpoznaniem raka jajnika w stopniu III i IV klinicznego zaawansowania (wg FIGO). Każda z nich była poddana laparotomii, podczas której dokonywano rozpoznania histopatologicznego, oceny stopnia zaawansowania oraz wykonywano zabieg cytoredukcyjny. Rozpoznania histopatologiczne przedstawia tab. 1.

Po operacji chore otrzymywały chemioterapię wg schematu TP (paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tyg. lub wg schematu PC (cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>) co 4 tyg. Po stwierdzeniu braku odpowiedzi na cisplatynę (średnio po 4,1 kursach chemioterapii) zastosowano topotecan. Okres pomiędzy pierwszorzutową chemioterapią a zastosowaniem topotekanu wynosił co najmniej 4 tyg. Każda z pacjentek miała mierzalną zmianę w jamie brzusznej ocenianą za pomocą badania klinicznego oraz ultrasonografii lub tomografii komputerowej. Topotecan podawano w dawce 1,0–1,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę w 30-minutowej infuzji przez 5 kolejnych dni

powtarzając kurs co 3 tyg. Początkowa dawka topotekanu 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę była redukowana w przypadku wystąpienia objawów ubocznych (granulocytopenii). Minimalna dawka wynosiła 1 mg/m<sup>2</sup>/dobę. Okres stosowania leku zależny był od efektów leczenia. Chore, u których zanotowano częściową lub całkowitą remisję otrzymywały lek przez 6 mies. lub do czasu wystąpienia progresji choroby. Pacjentkom, u których od początku leczenia obserwowano progresję choroby przestawano podawać lek. Oceny dokonano na podstawie kryteriów WHO z 1970 r. Za całkowitą remisję (CR) uznano zniknięcie mierzalnych i niemierzalnych (wodobrzusze) zmian w dwóch badaniach w odstępie co najmniej 4-tygodniowym. Remisja częściowa (PR) jest określana jako 50-procentowa redukcja sumy dwóch prostopadłych wymiarów wszystkich mierzalnych zmian bez pojawienia się nowych i bez progresji zmian niemierzalnych (wodobrzusze). Za progresję (P) uważa się 25-procentowy wzrost wymiarów pojedynczej zmiany, pojawienie się nowych przerzutów lub znaczny wzrost zmian niemierzalnych. W badaniu oceniano także wpływ podawanych leków na wodobrzusze. Oceniano szybkość narastania wodobrzusza w trakcie chemioterapii. U chorych reagujących na leczenie zmniejszeniem szybkości narastania wodobrzusza rzadziej wykonywano punkcje odbarczające jamy brzusznej. Czas trwania odpowiedzi na leczenie liczony był od początku udokumentowanej częściowej lub całkowitej remisji do wystąpienia pierwszych objawów progresji. Identyfikacja progresji następowała na drodze badania ginekologicznego, ultrasonografii lub tomografii

**Tab. 1. Rozpoznania histopatologiczne**

	Rak surowiczy	Rak śluzowy	Rak endometrialny	Rak niezróżnicowany
liczba chorych	18	5	4	1

estimation of the results of treatment we applied the WHO criteria. Results: A complete response was observed in 2 cases (7.14%), a partial response in 6 cases (21.4%). The median duration of the response was 29,5 weeks (range 6-53). The remission were achieved after an average of 8.1 weeks (range 4-12). Among 12 patients with ascites in 11 (91.7%) the abdomen puncture rate decreased. The main adverse effect was hematological toxicity. Fourteen (60.8%) patients developed Grade III/IV neutropenia, five (21.7%) developed Grade IV thrombocytopenia. In non-hematological toxicity only in the case of two patients mild nausea and vomiting were observed.

Conclusion: Topotecan is effective in ovarian cancer patient who have failed in the platinum based regimen.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, topotecan.

Tab. 2. Kryteria National Cancer Institute stosowane dla oceny ciężkości powikłań hematologicznych

Parametry	Stopień I (G1)	Stopień II (G2)	Stopień III (G3)	Stopień IV (G4)
leukocyty tys./mm <sup>3</sup>	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
hemoglobina mmol/l	6,2 - norma	4,96-6,2	4,0-4,9	<4,0
granulocyty tys./mm <sup>3</sup>	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
płytki tys./mm <sup>3</sup>	75 - norma	50-74,9	25-49,9	<25
limfocyty tys./mm <sup>3</sup>	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5

komputerowej. Oceniano czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie topotekaniem (w tygodniach). U chorych monitorowano czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek. Za wartości graniczne przyjęto kryteria ECOG: leukocyty >3 500/mm<sup>3</sup>, granulocyty obojętnochłonne >1 500/mm<sup>3</sup>, płytki krwi >100 000/mm<sup>3</sup>, bilirubina <2,0 mg/dl, kreatynina <1,5 mg/dl [6]. Nasilenie powikłań hematologicznych oceniano zgodnie z kryteriami NCI (tab. 2.). U chorych, u których po redukcji dawki topotekanu do 1 mg/dobę nadal utrzymywała się granulocytopenia IV stopnia włącznie cytokiny krwiotwórcze (G-CSF).

Analizowane parametry zostały scharakteryzowane przez wartość średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Przyjęto poziom istotności p=0,05.

## WYNIKI

Wśród 28 chorych leczonych topotekaniem u 2 (7,14 proc.) doszło do całkowitej remisji (CR),

a u 6 (21,4 proc.) zanotowano częściową remisję (PR). Średni czas do wystąpienia odpowiedzi wynosił 8,1 tyg. (w przedziale od 4 do 12). Średni czas odpowiedzi wynosił 29,5 tyg. (w przedziale pomiędzy 6 a 53).

W badaniu oceniono skuteczność topotekanu w leczeniu wodobrzusza. U 11 chorych na 12, u których występowało wodobrzusze zaobserwowano zmniejszenia szybkości jego narastania w czasie podawania topotekanu.

Obecnie żyją dwie chore leczone topotekaniem. U obu obserwuje się po okresie remisji postęp choroby.

Wśród objawów ubocznych obserwowanych u chorych leczonych topotekaniem na pierwszym miejscu występują powikłania hematologiczne. Granulocytopenia różnego stopnia wystąpiła u 60,8 proc. leczonych kobiet, trombocytopenia 21,7 proc., a anemia 17,3 proc.

Tab. 3. Odpowiedzi na leczenie topotekaniem

Odpowiedź na leczenie	Liczba chorych	proc.
CR	2	7,14
PR	6	21,4
RR	22	71,6

Tab. 4. Reakcja na leczenie chorych z wodobrzuszem

Chore leczone	Liczba	proc.
z wodobrzuszem	12	100
reagujące na leczenie	11	91,6

Powikłania niehematologiczne często obserwowane w czasie stosowania chemioterapii wystąpiły u 3 chorych. U dwóch obserwowano nudności i miernie nasilone wymioty, a u jednej wyłysienie.

## DYSKUSJA

Drugorzutowa chemioterapia raka jajnika jest coraz częściej stosowana. U chorych, które zareagowały remisją na pierwszorzutowe leczenie cisplatyną lub paklitaksellem również w drugorzutowym leczeniu można stosować schematy oparte na tych lekach. Natomiast u pacjentek opornych od początku na cisplatynę oraz u takich, u których wznowa nastąpiła krótko po leczeniu pierwszorzutowym należy stosować schematy oparte na innych cytostatykach [12]. Do tej grupy zalicza się inhibitory topozomerazy I, a wśród nich topotekan. Brogden [13] wykazał, że odsetek odpowiedzi na podawanie tego leku wynosi ok. 20 proc. Działanie topotekanu zależy od czasu ekspozycji i obecnie uważa się, że najlepszy schemat dawkowania to 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni w odstępach 3-tygodniowych [11, 14].

Wynik uzyskany w Klinice Onkologii Ginekologicznej (26 proc. odpowiedzi) pokrywa się z wynikami otrzymanymi przez Armstronga w 1995 r. – 25 proc. [11] i jest nieco wyższy niż wynik Kudelki – 14 proc. [15]. W innym badaniu opisanym przez Bookmana odsetek chorych reagujących na leczenie topotekaniem wynosił 13,7 proc., a średni czas do wystąpienia progresji wynosił 18,1 tyg. [16]. Wśród powikłań na pierwszym miejscu znalazła się neutropenia IV stopnia, która wystąpiła aż u 82 proc. leczonych kobiet. Badania wymaga ocena skuteczności topotekanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem jako leczenia pierwszorzutowego w raku jajnika. Trwają prace kliniczne mające na celu

**Tab. 5. Powikłania hematologiczne po leczeniu**

Rodzaj powikłania	Liczba chorych	proc.
neutropenia G3/G4	14	60,8
trombocytopenia G4	5	21,7
anemia G4	4	17,3

opracowanie najbardziej efektywnego i najbezpieczniejszego schematu podawania obu leków [17]. Dotychczas mimo obiecujących wyników nie udało się wyeliminować bardzo poważnych powikłań wynikających z synergistycznego działania obu cytostatyków.

W drugorzutowej chemioterapii raka jajnika stosuje się obecnie także inne leki, zarówno znane i używane od wielu lat, nowe będące w fazie badań klinicznych oraz kombinacje dwu- i wielolekowe. [18]. Jednym z nich jest etopozyd będący inhibitorem topoizomerazy II. Na uwagę zasługują badania Rosa i współpracowników z 1998 r., w którym opisano grupę 99 pacjentek przyjmujących lek drogą doustną. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 26,8 proc. (CR i PR) a średni czas odpowiedzi 4,3 mies. [19]. Leukopenia dotyczyła ponad 40 proc. chorych. Eckhard i współpracownicy podawali etopozyd drogą dożylną chorym na raka jajnika opornego na cisplatynę, uzyskano 8,4 proc. odpowiedzi na leczenie (CR+PR), a średni czas odpowiedzi wynosił 5,5 mies. [20]. W ostatnim czasie ukazał się szereg prac poświęconych roli gemcytabiny w drugorzutowym leczeniu raka jajnika opornego na cisplatynę. Friedlander w 1998 r. opublikował wyniki badania, w którym uzyskał 13,9 proc. odpowiedzi na leczenie gemcytabiną, a neutropenia wystąpiła tylko u 13,9 proc. leczonych kobiet [21]. Natomiast w badaniu Lunda i współpracowników odsetek odpowiedzi na podawanie tego leku wynosił 19 proc. (CR+PR) [22]. Inne leki potencjalnie skuteczne w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika będące w fazie prób klinicz-

nych to m.in. liposomalna doxorubicyna, winorelbina i altretamina [23]. Odsetek odpowiedzi na leczenie tymi lekami wynosił 10-30 proc., a średni czas trwania odpowiedzi 4–8 mies.

## WNIOSEK

Topotekan stosowany w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika jest lekiem, który u wybranych kobiet powoduje znamienne przedłużenie życia.

## PIŚMIENNICTWO

- Baker T, Piver M, Hempling R, et al. *The addition of etoposide and ifosfamide to cisplatin as line therapy in ovarian carcinoma.* Eur J Gynecol Oncol 1993; 14: 18-22.
- Hoskins P, Swenerton K. *Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer.* J Clin Oncol 1994; 12: 60-3.
- Vergote I, Himmelman A, Frankdel B, et al. *Hexamethylamine as second line therapy in platinum-resistant ovarian cancer.* Gynec Oncol 1992; 47: 282-86.
- Memarzadeh S, Berek J. *Advances in the management of epithelial ovarian cancer.* J Reprod Med 2001; 46: 621-30.
- Rowinsky E, Grochow L, Hendricks C, et al. *Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase inhibitor.* J Clin Oncol 1992; 10: 647-56.
- Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W, et al. *Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired renal function.* J Clin Oncol 1996.
- Potemil M. *Camptotecins: from bench research to hospital wards.* Cancer Res 1994; 54: 1431-9.
- Slichenmyer W, Rowinsky E, Donehower R, et al. *The current status of camptotecin analogues as antitumor agents.* J Nat Cancer Inst 1993; 85: 271-91.
- Hertzberg R, Caranafa M, Hecht S.

- On the mechanism of topoisomerase I inhibition by camptothecin: complexes as a mechanism of cell killing by camptotecin.* Cancer Res 1989; 49: 4629-38.
10. Hsiang Y, Lihou M, Liu L. *Arrest of replicating forks by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as mechanism of cell killing by camptothecin.* Cancer Res 1989; 49: 5077-82
  11. Armstrong Rowinski E, Donehower R, et al. *A phase II trial of topotecan as salvage therapy in epithelial ovarian cancer.* Pro Ann Meet Soc Onc 1995; 14: A769.
  12. Hofstra L, Bos A, de Vries E, et al. *A phase and pharmacokinetic study of intrapititoneal topotecan.* Br J Cancer 2001; 85: 1627-33.
  13. Nishimura H, Imamura K, Chang C. *Chemotherapy for recurrent ovarian cancer.* Gan To Kagaku Ryoho 1996; 23: 1124-8.
  14. Brogden R, Wiseman L. *A review of its potential in advanced ovarian cancer.* Drugs 1998; 56: 709-23.
  15. Kudelka A, Edwards C, Freedman R, et al. *An open label phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of topotecan administered as 5 daily infusions every 21 days to woman with advanced epithelial ovarian cancer.* Pro Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1993; 12: A281.
  16. Bookman M. *Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy.* Oncologist 1999; 4: 87-94.
  17. Hanjani P, Nolte S, Shahin M. *Phase II evaluation of 3-day topotecan with cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer.* Gynecol Oncol 2002; 85: 278-84.
  18. Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. *Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese.* Int J Clin Oncol 2002; 7: 177-86.
  19. Rose P, Blessing, Mayer A, et al. *Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma.* J Clin Oncol 1998; 16: 405-10.
  20. Eckhardt S, Hernadi Z, Thurzo L, et al. *Phase II clinical evaluation of etoposide as second line treatment in ovarian cancer. Results of the South-East European Oncology Group study.* Oncology 1990; 47: 289-95.
  21. Friedlander M, Millward M, Bell D, et al. *A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer.* Ann Oncol 1998; 9: 1343-5.
  22. Lund B, Neijit J. *Gemcitabine in cisplatin-resistant ovarian cancer.* Semin Oncol 1996; 23: 72-6.
  23. Markman M. *Hexalen.* Gynecol Oncol 1998; 69: 226-9.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Mikołaj Olejnik**  
 Klinika Onkologii Ginekologicznej  
 Akademia Medyczna  
 im K. Marcinkowskiego  
 ul. Polna 33  
 60-535 Poznań