Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 6 (420–427)

Zastosowanie topotekanu w leczeniu chorych na raka jajnika

Topotecan for the treatment of ovarian cancer

Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Lubomir Bodnar, Gabriel Wcisło

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

Rak jajnika jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet, a od postawienia rozpoznania 5 lat przeżywa zaledwie ok. 30 proc. chorych. Główną przyczyną niepowodzeń leczenia jest późne wykrywanie nowotworu. Niestety, nawet w przypadkach, w których uzyskano całkowitą remisję, dzięki stosowaniu uznanego obecnie za standard leczenia „pierwszego rzutu" paklitakselem i związkami platyny, bardzo często dochodzi do wznowy choroby nowotworowej. Nadal nie ma zgodności co do schematu postępowania w przypadku nawrotu. Ukazujące się wyniki licznych badań przeprowadzanych na niewielkich grupach chorych nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków i wciąż nie ma wystarczająco przekonywujących danych odnośnie najskuteczniejszego i najbezpieczniejszego leczenia wznowy raka jajnika. Niniejsza praca stanowi przegląd badań dotyczących zastosowania topotekanu u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. Lek ten, będący inhibitorem topoizomerazy I, należy do wąskiej grupy nowych cytostatyków zarejestrowanych do stosowania w przypadku nawrotu tej choroby nowotworowej. Ponad 20 proc. chorych odpowiada na drugorzutowe leczenie topotekanem w monoterapii, a średni czas przeżycia wynosi ok. półtora roku. W celu uzyskania większej skuteczności leczenia w badaniach klinicznych, coraz powszechniej łączy się topotekan z innymi lekami o udowodnionej skuteczności w przypadku wznowy raka jajnika, ale o innym mechanizmie działania, jak paklitaksel, etopozyd, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna i cytarabina, zarówno w programach sekwencyjnych, jak i jednoczasowym leczeniu wielolekowym. Coraz więcej badań dotyczy włączenia topotekanu do leczenia „pierwszego rzutu". Uzyskiwane wyniki są zachęcające, jednak ze względu na znaczną toksyczność hematologiczną leku, do czasu ukazania się jednoznacznych wyników badań III fazy topotekan powinien być stosowany w obrębie klinicznych badań kontrolowanych.

Słowa kluczowe: topotekan, rak jajnika, chemioterapia.

WSTĘP

Co roku w Polsce u 11 na 100 tys. kobiet zostaje rozpoznany rak jajnika, niestety, u znacznej większości w stadium zaawansowanym, gdyż wczesne stadia choroby zwykle nie dają wyraźnych objawów klinicznych. Rak jajnika jest jednym z czterech nowotworów, które najczęściej powodują zgony wśród kobiet. Pięcioletnie przeżycie chorych z rozpoznanym rakiem jajnika wynosi jedynie ok. 30 proc.

90 proc. przypadków raka jajnika ma pochodzenie nabłonkowe i w większości (od 60 do 80 proc. chorych z zaawansowaną chorobą, czyli III i IV stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO – *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) odpowiada na pierwszorzutowe standardowe leczenie cytostatyczne, składające się z pochodnych platyny (zwykle karboplatyny) i taksanów (paklitaksel). Jednak u większości chorych dochodzi do wznowy (55–75 proc. w ciągu 2 lat) i wiele z tych kobiet umiera pomimo chemiowrażliwości nowotworu i pozornych początkowych sukcesów terapeutycznych.

Pierwszorzutowym leczeniem cytostatycznym w raku jajnika, zalecanym jako leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym zwykle od stopnia zaawansowania IC do IV wg FIGO, jest chemioterapia skojarzona: paklitaksel (135 mg/m^2 w 24-godzinnym wlewie lub 175 mg/m^2 w 3-godzinnym wlewie dożylnym) z karboplatyną (AUC= 5–7,5 wg formuły Calverta, 1-godzinny wlew leku po zakończeniu paklitakselu) lub cisplatyną (75 mg/m^2 wlew 3-godzinny) w rytmie co 21 dni przez 6 cykli. Najlepiej tolerowany jest schemat z paklitakselem w 24-godzinnym wlewie i karboplatyną (AUC= 5–6). McGuire i wsp. [1] w badaniu randomizowanym u chorych na raka jajnika w III i IV stopniu zaawansowania choroby wykazali, że leczenie zestawem paklitaksel z cisplatyną pozwala uzyskać 73 proc. obiektywnych odpowiedzi, a mediana przeżycia wynosi 38 mies. Natomiast wcześniej uważana za standardowe leczenie kombinacja cisplatyny i cyklofosfamidu pozwala uzyskać 60 proc. obiektywnych odpowiedzi, a mediana przeżycia wynosiła 24 mies. Następnie po 3 latach obserwacji stwierdzono o 10 proc. wyższy odsetek chorych wolnych od choroby, poddanych chemioterapii z użyciem paklitakselu i cisplatyny.

Nadal nie ma ustalonego standardowego leczenia *drugiego rzutu*. W przypadku wystąpienia wczesnej wznowy (do 6 mies. po zakończe-

Ovarian cancer is one of the most frequent cancers in women. The lack of early signs and symptoms during ovarian cancer onset is the main culprit to detect the ovarian cancer at advanced stage. Despite the high response rates after the initial paclitaxel plus platinum regimen as the first-line therapy, most of these patients further relapse. There has not been established a consensus on a therapy in recurrence so far. In most published studies the number of patients is too small to determine whether such a topotecan treatment is of the best efficacy and tolerability. This article reviews studies dealing with the use of topotecan in advanced ovarian cancer patients. Topotecan is a topoisomerase I inhibitor that has been lately approved for the treatment of recurrence of ovarian cancer. In the second-line treatment with topotecan monotherapy the overall response rate is more than 20%, and the medium survival time is a year and a half. In an effort to maximise the effectiveness of the treatment, topotecan is combined in sequential setting or schedules with different drugs that have demonstrated their activity in recurrent disease, including paclitaxel, etoposide, cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin and cytarabine. The haematological toxicity profile needs to be monitored carefully for patients' safety with proper activity when it occurs. Phase III studies are about to clarify the usage of topotecan in a particular mode of ovarian cancer therapy. It is necessary to find out what role topotecan plays in first-line therapy but to this end more clinical trials must be carried out.

Key words: topotecan, ovarian cancer, chemotherapy.

niu poprzedniej chemioterapii) leczenie powinno opierać się na innych cytostatykach niż stosowane uprzednio. W leczeniu nawrotów badane są różne leki: topotekan, gemcytabina, oksaliplatyna, doustny etopozyd, liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, winorelbina, kapecytabina, altretamina, ifosfamid oraz tamoksifen.

Przedmiotem pracy jest przegląd dotychczas opublikowanych badań, dotyczących zastosowania topotekanu w leczeniu pacjentek z przetrwałą chorobą lub nawrotem raka jajnika.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOPOTEKANU

Topotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, leku uzyskiwanego z drzewa *Camptotheca acuminata*, zmodyfikowaną w celu uzyskania większej rozpuszczalności w wodzie i zmniejszonego wiązania się z białkami krwi, które wynosi ok. 35 proc. i skutkuje m.in. znaczną penetracją leku do płynu mózgowo-rdzeniowego. Topotekan jest inhibitorem topoizomerazy I – wewnątrzjądrowego enzymu, biorącego udział we wzroście i proliferacji komórki. W przeciwieństwie do leków z grupy antymetabolitów, topotekan nie powoduje śmierci komórki w wyniku zablokowania funkcji enzymu, natomiast łączy się z kompleksem topoizomeraza I – DNA i stabilizując je uniemożliwia odtwarzanie wiązań w miejscach powstałych pod wpływem topoizomerazy pęknięć nici DNA. Powoduje to letalne uszkodzenia w strukturze podwójnych łańcuchów DNA. Komórki ssaków nie mają możliwości skutecznej naprawy uszkodzeń powstających w tym procesie. Ekspresja topoizomerazy I pozostaje na wysokim stałym poziomie przez cały cykl komórkowy i jest niezbędna dla ujawnienia się aktywności leku [2].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE TOPOTEKANU

Najczęściej występującym poważnym działaniem ubocznym leku, bardzo często zmuszającym do redukcji stosowanej dawki, jest uszkodzenie szpiku, głównie pod postacią neutropenii oraz zwykle w mniejszym stopniu trombocytopenii i niedokrwistości z nadirem pomiędzy 8. a 15. dniem. Uszkodzenie szpiku przeważnie jest krótkotrwałe, odwracalne i nie ulega pogłębieniu w trakcie kontynuowanej chemioterapii, ale dotyczy ponad połowy leczonych chorych. Powikłania w 3. i 4. stopniu, wg kryteriów *National Cancer Institute*, wśród chorych leczonych topotekanem w monoterapii, występują z następującą częstością: neutropenia u 51,8–95,7 proc., trombocytopenia u 2,7–67 proc., a niedokrwistość u 2,1–28 proc. chorych [3–11]. Nasilenie toksyczności topotekanu zależy zarówno od stosowanej dawki, jak i wyjściowego stanu ogólnego chorej. Poza hematologicznymi działaniami niepożądanymi występują także inne objawy, które dotyczą znacznego odsetka chorych, jednak głównie w stopniu 1. i 2. Ciężkie powikłania niehematologiczne wśród chorych leczonych topotekanem występują stosunkowo rzadko i są to nudności i wymioty w stopniu 3. i 4. u 5,4–9,9 proc., wyłysienie u 0–6 proc., zapalenie błon śluzowych u 0,4–1,8 proc., ogólne osłabienie u 1,8–8 proc., gorączka (z wyłączeniem gorączki neutropenicznej) u 0–2,1 proc., dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej u 5,4 proc., biegunka lub zaparcie u 2,9–6,3 proc. chorych, jednak nie są to objawy ograniczające stosowaną dawkę [3–6, 10, 12].

BADANIA NAD STOSOWANIEM TOPOTEKANU

Monoterapia

Badania kliniczne nad topotekanem rozpoczęły się w roku 1989. Po ogłoszeniu wyników randomizowanego badania III fazy porównującego skuteczność topotekanu z paklitakselem, w maju 1996 r. w Stanach Zjednoczonych został on dopuszczony przez FDA (*Food and Drug Administration*) do stosowania

Tab. 1. Badania dotyczące monoterapii topotekanem chorych z rakiem jajnika

Źródło	Schemat leczenia	Liczba pacjentek (platynowrażliwe)	CR + PR (proc.)	Średnie przeżycie	Średni czas do progresji	Faza badania
ten Bookel Huinink [3]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	112 (69,7 proc.)	20,5	61 tyg.	23,1 tyg.	III
Gordon [4]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	111	19,7	60 tyg.	18 tyg.	III
Bookman [5]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	139 (19 proc.)	13,7	47 tyg.	12,1 tyg.	II
McGuire [6]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	46 (100 proc.)	32,6	20,2 mies.	9,6 mies.	II
Swisher [7]	1,25 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	28 (3,6 proc.)	14,3	6 mies.	5 mies.	I/II
Bolis [8]	1,25 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	38	31,5	8 mies.	1 rok 82,8 proc.	II
Kudelka [10]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	28 (0 proc.)	14	10 mies.		II
Creemers [12]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	92 (30 proc.)	16,3			II
Ross [13]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.		63 tyg.	18,9 tyg.		
Carmichael [14]	1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 d.	96	23		23 tyg.	III
Hochster [17]	0,4 mg/m^2/d$_{1-21}$ wlew ciągły co 28 dni	24 (54,2 proc.)	38		26 tyg.	II

u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. W powyższym badaniu 112 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jako leczenie *drugiego rzutu* otrzymywało dożylnie topotekan w dawce 1,5 mg/m^2/dobę przez 5 dni albo paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 w 3-godzinnym wlewie. 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) [3]. Także inne badania potwierdziły wyższą skuteczność topotekanu w porównaniu do paklitakselu [13, 14].

Topotekan w porównaniu z preparatem liposomalnej doksorubicyny w badaniu III fazy uzyskał podobny odsetek odpowiedzi 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 przeżycie odpowiednio 60 i 56,7 tyg. (p=0,341). Stosowanie liposomalnej doksorubicyny wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych działań niepożądanych [4].

Stosując monoterapię topotekanem uzyskiwano różny odsetek odpowiedzi, od 13 do 37 proc., średni czas do progresji zwykle ponad 5 mies., a średni czas przeżycia wynosił ok. półtora roku. W tab. 1. zgromadzono wyniki badań klinicznych z zastosowaniem topotekanu w monoterapii.

Rozbieżność wyników jest związana nie tyle ze stosowaniem różnych schematów leczenia, ale głównie z doborem chorych. W grupach poddawanych badaniu znajdowały się chore w różnym stopniu zaawansowania choroby, zarówno wrażliwe, jak i oporne na cisplatynę czy paklitaksel, leczone wcześniej różnymi schematami chemioterapii i w różnym stanie ogólnym. Przykładowo w badaniu Bookmana i wsp. [5] aż 81 proc. chorych miało chorobę oporną na związki platyny i 40 proc. już w czasie rekrutacji miało stwierdzane zmiany przerzutowe do wątroby. Natomiast McGuire i wsp. [6] włączali do badania chore, u których nawrót wystąpił powyżej 6 mies. od poprzedniego leczenia, czyli wszystkie chore były platynowrażliwe. Wrażliwość na związki platyny w pierwotnym leczeniu i późna wznowa zwiększają szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie *drugiego rzutu* od 6,8 do 22,3 proc. punktów procentowych [3–5, 12]. Powyższe różnice, jak i przeważnie mało liczebne grupy badanych nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania topotekanu, zatwierdzony przez FDA, to 1,5 mg/m^2/dobę przez 5 kolejnych dni w 30-minutowym wlewie dożylnym, cykle powtarzane co 21 dni. Schemat ten uznawany jest obecnie za najbardziej skuteczny i został ustalony na podstawie wielu przeprowadzonych badań (tab. 1.). W związku z danymi, że przedłużona ekspozycja komórek nowotworowych na topotekan może skutkować jego większą skutecznością i zwiększonym odsetkiem zabitych komórek badane były schematy przedłużonego podawania leku we wlewach ciągłych przez 24 godz. tygodniowo przez 4 tyg. co 6 tyg. oraz 21 dni w dawce 0,4 mg/m^2/d co 28 dni. Jednak wyniki niektórych opublikowanych już badań wskazują, że mimo podstaw farmakokinetycznych wykazują one mniejszą skuteczność

Tab. 2. Schematy dawkowania topotekanu w programach sekwencyjnego leczenia zaawansowanych postaci raka jajnika

Źródło	Schemat leczenia	Liczba pacjentek	CR+PR	Faza badania
Bolis [8]	P + K (standardowe leczenie *pierwszego rzutu*) → → T 1,25 mg/m^2/d$_{1-5}$ (x 4 co 21 dni)	38	28,6+2,5	II
Gordon [9]	T 1 mg/m^2/d$_{1-3}$ + K AUC=4/d$_1$ (x 4 co 21 dni) → → P 175 mg/m^2/d$_1$ + K AUC=5/d$_1$ (x 4)	45	15,4+46	II
Hoskins [22]	C 50 mg/m^2/d$_1$ + T 0,75 mg/m^2/d$_{1-5}$ (x 4 co 21 dni) → → P 135 mg/m^2/d$_1$ + C 75 mg/m^2/d$_2$ (x 4 co 21 dni)	44	50+28	II
Arranz Arija [23]	P 60 mg/m^2/d$_1$ + K AUC=2/d$_1$ (co 7 dni x 6, 2 kursy z 14-dniową przerwą) → T 1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ (x 4 co 21 dni)	50	48+30	II
Guppy [24]	K AUC=5/d$_1$ (x 2 co 21 dni) → → P 175 mg/m^2/d$_1$ (x 2 co 21 dni) → T 1,5 mg/m^2/d$_{1-5}$ (x 4 co 21 dni)	43	76,7	II

Legenda: C – cisplatyna (cisplatin); K – karboplatyna (carboplatin); P – paklitaksel (paclitaxel); T – topotekan (topotecan)

w uzyskiwaniu odpowiedzi oraz znacznie ograniczają komfort życia chorych [15–18]. Czas potrzebny do wystąpienia odpowiedzi na podanie leku wynosi od 9 do 12 tyg., zaleca się więc przeprowadzenie co najmniej 4 cykli terapii. Zwykle stosowanych jest 6 cykli leczenia, choć istnieją doniesienia o skuteczności przedłużonego podawania topotekanu (np. do 20 cykli w badaniu Swisher i wsp. [7]).

Głównym i ograniczającym stosowanie leku objawem niepożądanym jest neutropenia, dlatego też próbuje się eskalować dawki leku w skojarzeniu ze stosowaniem G-CSF lub przeszczepem komórek macierzystych z krwi obwodowej [19, 20]. Badane jest także stosowanie doustne i dootrzewnowe topotekanu. W badaniu porównującym skuteczność i toksyczność leku u chorych ze wznową raka jajnika podawanego drogą dożylną i doustną, Gore i wsp. [21] stwierdzili niewielką, ale znamienną statystycznie różnicę w średnim przeżyciu na korzyść podawania dożylnego (odpowiednio 58 i 51 tyg.). Dalsze badania wykażą, czy ta mniejsza skuteczność może być w pewnym stopniu rekompensowana podniesieniem komfortu życia pacjentek w stadium zaawansowanej choroby nowotworowej, które mogą uniknąć konieczności hospitalizacji. Coraz większe znaczenie odgrywają także względy ekonomiczne.

Topotekan wykazuje działanie przeciwnowotworowe także w innych nowotworach, takich jak drobnokomórkowy rak płuca, chłoniaki nieziarnicze, zespół mielodysplastyczny i niektóre nowotwory wieku dziecięcego (*neuroblastoma* i *rhabdomyosarcoma*).

Leczenie sekwencyjne

W celu uniknięcia wysokiego odsetka działań niepożądanych związanych z kumulacją toksyczności stosowanych łącznie leków, podjęto próby ustalenia leczenia sekwencyjnego zawierającego najaktywniejsze leki. Z reguły badania te obejmowały chore na raka jajnika po leczeniu operacyjnym, dotychczas nieleczone chemioterapią. Bolis i wsp. [8] podawali 4 cykle topotekanu po leczeniu paklitakselem i karboplatyną, jako leczenie konsolidujące w przypadkach utrzymywania się przetrwałych zmian mikroskopowych lub makroskopowych do 2 cm. Odnotowano 28,6 proc. całkowitych odpowiedzi, a średni czas do progresji wyniósł 20,9 mies. Hoskins i wsp. [22] przedstawili badanie obejmujące 44 chore z chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu operacyjnym. Chore otrzymywały najpierw cisplatynę z topotekanem (4 cykle), a następnie paklitaksel z cisplatyną (4 cykle). U 79 proc. chorych podczas stosowania topotekanu z cisplatyną wystąpiła neutropenia 4. stopnia i u 75 proc. w czasie leczenia paklitakselem i cisplatyną. Odsetek odpowiedzi po czterech cyklach topotekanu z cisplatyną wyniósł 66 i 78 proc. na zakończenie całego leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 15,5 mies. Średni czas wolny od choroby oszacowano na 14,8 mies. Gordon i wsp. [9] w badaniu oceniającym sekwencyjne podawanie topotekanu z karboplatyną przez 4 cykle, a następnie paklitaksel z karboplatyną przez 4 cykle, uzyskali wśród chorych z zaawansowanym rakiem jajnika po operacji cytoredukcyjnej 61,4 proc. odpowiedzi. Arranz Arija i wsp. [23] przedstawili wstępne doniesienia po zastosowaniu sekwencyjnego leczenia 65 chorych (badanie ukończyło 50 chorych) z zaawansowanym rakiem jajnika, u których po zabiegu operacyjnym pozostały ogniska choroby o średnicy powyżej 2 cm. Chore leczone były początkowo paklitakselem z karboplatyną co tydzień przez 6 tyg. i po 14-dniowej przerwie ponownie 6 tyg. leczenia paklitakselem z cisplatyną, a następnie otrzymały 4 kursy topotekanu. Autorzy ci odnotowali 82 proc. obiektywnych odpowiedzi, w tym 36 proc. odpowiedzi całkowitych po zakończeniu leczenia paklitakselem i karboplatyną oraz odpowiednio 78 i 48 proc. po zakończeniu leczenia topotekanem. Odsetek odpowiedzi obiektywnych 76,7 proc. uzyskano także stosując leczenie sekwencyjne: 2 cykle karboplatyny, 2 cykle paklitakselu i następnie 4 cykle topotekanu [24]. W tab. 2. zawarto schematy dawkowania stosowane w przytaczanych badaniach.

Tab. 3. Przykłady schematów wielolekowych z topotekanem stosowanych u chorych z rakiem jajnika

Źródło	Schemat leczenia	Liczba pacjentek	CR + PR (proc.)	Średnie przeżycie	Średni czas do progresji	Faza badania
Herben [26]	P 110 mg/m^2/d$_1$ + C 50 mg/m^2/d$_2$ + + T 0,3 mg/m^2/d$_{2-6}$ co 21 dni	21 (I rzut leczenia)	60+26,7	–	–	I
Bowman [28]	T 0,5–1 mg/m^2/d$_{1-5}$ + K AUC=5/d$_5$ co 21 dni	20 (kolejny rzut leczenia)	0+25	37 tyg.	24 tyg.	I/II
Fabbro [29]	P 135 mg/m^2/d$_1$ + T 0,75 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 dni	34 (kolejny rzut leczenia)	18+22 (48/22)*	–	–	II
Sehouli [30]	T 0,5–1 mg/m^2/d$_1$ + G 800 mg/m^2/d$_1$ + + G 600 mg/m^2/d$_8$ co 21 dni	21 (kolejny rzut leczenia)	30+40	18,6 mies.	–	II
Mayer [31]	CTX 600 mg/m^2/d$_1$ + T 0,75 mg/m^2/d$_{1-5}$ co 21 dni	86	24 (40/3)*	10 mies.	5 mies.	II
Ghamande [34]	T 0,6 mg/m^2/d$_{1-5}$ + C 50 mg/m^2/d$_1$ co 28 dni	20 (kolejny rzut leczenia)	0+13,3	7 mies.	–	II

*Legenda: *chore wrażliwe/oporne na związki platyny (platinum sensitive/resistant patients); C – cisplatyna (cisplatin); CTX – cyklofosfamid (cyclophosphamide); G – gemcytabina (gemcitabine); K – karboplatyna (carboplatin); P – paklitaksel (paclitaxel); T – topotekan (topotecan)*

Schematy wielolekowe

W celu uzyskania większej skuteczności leczenia w badaniach klinicznych łączy się topotekan z lekami o innych mechanizmach działania, jak paklitaksel, etopozyd, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna i cytarabina. Ocenia się także skojarzone leczenie topotekanu z radioterapią. Głównym problemem pojawiającym się w trakcie prowadzenia kolejnych cykli jest pojawianie się poważnych działań ubocznych, głównie hematologicznych, zmuszających do redukowania dawek stosowanych leków, odraczania kolejnych cykli, czy nawet zaprzestania leczenia.

Wciąż trwają badania nad bezpiecznym stosowaniem topotekanu w leczeniu skojarzonym *pierwszego rzutu* w raku jajnika. W związku z przewidywanymi nasilonymi objawami niepożądanymi po połączeniu najaktywniejszych w leczeniu tego nowotworu leków: paklitakselu, związków platyny i topotekanu, w skład badanych schematów leczenia wchodzą zarówno standardowo stosowane czynniki wzrostu granulocytów [25, 26], jak i przeszczepianie komórek macierzystych szpiku [27]. Herben i wsp. [26] stosując paklitaksel 110 mg/m^2/d dnia pierwszego z cisplatyną 50 mg/m^2/d dnia drugiego i topotekanem 0,3 mg/m^2/d w dniach od 2. do 6. co 3 tyg., w grupie 15 chorych poddanych ocenie z zaawansowanym rakiem jajnika po operacji cytoredukcyjnej, uzyskali 60 proc. całkowitych odpowiedzi i 26,7 proc. odpowiedzi częściowych. Jednak u wszystkich 6 chorych z podgrupy nieleczonej wspomagająco G-CSF wystąpiła neutropenia 4. stopnia (98 proc. cykli).

Jak dotychczas nie ma wystarczających, w pełni wiarygodnych danych uzasadniających stosowanie chemioterapii wielolekowej wśród chorych ze wznową raka jajnika, zwłaszcza że wiąże się ona ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych przy ograniczonej skuteczności.

Różne mechanizmy działania topotekanu i cisplatyny, a także inny profil toksyczności sprowokował szereg badań nad jednoczasowym leczeniem tymi lekami chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. Dotychczas opublikowane badania kliniczne, wykazały występowanie ciężkiego upośledzenia czynności szpiku w trakcie badania, uniemożliwiające kontynuowanie chemioterapii. Jednocześnie uzyskiwane wyniki nie były zachęcające – ok. 13 proc. obiektywnych odpowiedzi [26]. Obecnie nie jest znany bezpieczny i skuteczny schemat skojarzonego stosowania cisplatyny i topotekanu. Dodatkowym skojarzeniem cytostatyków jest topotekan z karboplatyną. W badaniu chorych ze wznową raka jajnika leczonych schematem kojarzącym oba te leki uzyskano 25 proc. częściowych odpowiedzi i na 20 chorych włączonych do badania tylko jedna została wykluczona w związku z ciężkimi powikłaniami hematologicznymi (gorączka neutropeniczna i trombocytopenia) [28].

W związku z przebiegiem raka jajnika i jego wysokim odsetkiem nawrotów próbuje się stosować schematy wielolekowe zawierające nowe leki o udowodnionej największej skuteczności, jak paklitaksel, gemcytabina, topotekan.

Przy chemioterapii *drugiego rzutu* z użyciem paklitakselu i topotekanu w dawkach odpowiednio 135 mg/m^2/d dnia 1 – wlew przez

3 godz. + 0,75 mg/m²/d w dniach od 1. do 5. co 21 dni u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika po leczeniu pierwotnym opartym na związkach platyny, u których nie stosowano wcześniej taksanów, uzyskuje się ok. 40 proc. odpowiedzi, z tym, że w grupie z wczesną wznową jest to 22 proc., a w grupie ze wznową powyżej 6 mies. odsetek odpowiedzi wynosi 48 proc. [29]. Ponad połowie cykli towarzyszyła neutropenia 3.–4. stopnia.

Zachęcające wstępne wyniki, i to zarówno jeśli chodzi o profil toksyczności, jak i skuteczność, uzyskali Sehouli i wsp. [30] schematem leczenia zawierającym topotekan i gemcytabinę u 21 chorych ze wznową raka jajnika po pierwotnym leczeniu paklitakselem i pochodnymi platyny. W badaniu II fazy udało się początkową dawkę topotekanu zwiększyć od 0,5 do 1 mg/m²/d w dniach od 1. do 5. Gemcytabina była podawana w dawce 800 mg/m² pierwszego dnia i 600 mg/m² w ósmym dniu. Uzyskano średni czas do progresji 8,8 mies. oraz średni czas przeżycia 21,1 mies., przy akceptowanej toksyczności.

Schemat łączący działanie topotekanu z cyklofosfamidem okazał się skuteczny u ok. 40 proc. chorych z późną wznową (>6 mies. od zakończenia leczenia cisplatyną) raka jajnika po standardowym leczeniu *pierwszego rzutu*. W grupie chorych opornych na cisplatynę (wznowa <6 mies.) odsetek odpowiedzi wyniósł jedynie 3 proc. Jednak w 60 proc. cykli wystąpiła neutropenia 3.–4. stopnia [31].

Zestawienie badanych schematów wielolekowych z topotekanem zawarto w tab. 3.

WNIOSKI

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 czas bez leczenia cisplatyną. Jak wykazały badania, takie leczenie ratunkowe ma szansę powodzenia, jeżeli pacjentka pozostaje bez leczenia i bez cech choroby od 18 do 24 mies. [32, 33].

Nie zaleca się stosowania topotekanu u pacjentek w złym stanie ogólnym (od stopnia 3. wg ECOG), z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego (w tym także chore z dużym guzem nowotworowym w obrębie jamy brzusznej, mogącym powodować niedrożność), czy też u chorych leczonych wcześniej topotekanem lub innym lekiem z tej samej grupy. Leczenie powinno być prowadzone jedynie przez doświadczonych onkologów z zapewnieniem dokładnej dokumentacji przebiegu leczenia. Odpowiedź na leczenie musi być oceniana stosownymi badaniami dodatkowymi (stężenie markera CA-125, badania obrazowe), a w wypadku stwierdzenia progresji choroby lek należy natychmiast odstawić. Istotnym czynnikiem wykluczającym z leczenia może być też pogarszający się stan ogólny chorej.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że topotekan powinien być stosowany nadal w obrębie dokładnie zaplanowanych i kontrolowanych badań klinicznych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Być może przyszłe wyniki pozwolą ocenić ostateczną wartość leczenia topotekanem i przyczynią się do ustalenia sposobu jego bezpiecznego stosowania.

PIŚMIENNICTWO

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. *Cyclophosphamide 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.
2. Dennis MJ, Beijnen JH, Grochow LB, van Warmerdam LJC. *An Overview of the Clinical Pharmacology of Topotecan*. Semin Oncol 1997; 24 (suppl 5): S5-12 – S5-18.
3. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. *Topotecan Versus Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer*. J Clin Oncol 1997; 15: 2183-93.
4. 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.
5. Bookman MA, Malmström H, Bolis G, Gordon A, Lissoni A, Krebs JB, Fields SZ. *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; 16: 3345-52.
6. McGuire WP, Blessing JA, Bookman MA, Lentz SS, Dunton CJ. *Topotecan Has Substantial Antitumor Activity aas First-Line Salvage Therapy in Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol 2000; 18: 1062-7.
7. Swisher EM, Mutch DG, Rader JS, Elbendary A, Herzog TJ. *Topotecan in Platinum- and Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1997; 66: 480-6.
8. 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 Carboplatinum and Paclitaxel*. Gynecol Oncol 2001; 80: 13-5.
9. Gordon AN, Asmar L, Messing M, Street D, Pippitt C, Bailey C, Savage J, Young J. *Phase II Study of seuential topotecan HCI (T) in combination with carboplatin© followed by paclitaxel (P) via three-hour infusion in combination with carboplatin© in the treatment of newly diagnosed ovarian cancer (OvCa) patients (pts) with advanced disease*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21 (pt1): 213a.
10. Kudelka AP, Tresukosal D, Creighton EL, 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.
11. Olejnik M, Nowak-Markwitz E, Magnowski P, Spaczyński M. *Skuteczność i toksyczność topotekanu w drugorzutowej chemioterapii raka jajnika opornego na cisplatynę*. Wsp Onk 2003; 7 (2): 122-6.

12. Creemers GJ, 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.
13. 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.
14. 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.
15. Hochster H, Speyer J, Wadler S, et al. *Phase II study of topotecan (TPT) 21-day infusion in platinum-treated ovvarian cancer: A highly active regimen*. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 285.
16. Hochster H, Liebes L, Speyer J, et al. *Phase I trial of low-dose continuous topotecan infusion in patiesnts with cancer: an active and well-tolerated regimen*. J Clin Oncol 1994; 12: 553-9.
17. Hochster H, Wadler S, Runowicz C, et al. *Activity and Pharmacodynamics of 21-Day Topotecan Infusion in Patients With Ovarian Cancer Previously Treated With platinum=Based Chemotherapy*. J Clin Oncol 1999; 17: 2553-61.
18. Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. *Randomized phase II sutdy of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study*. J Clin Oncol 1998; 16: 2233-7.
19. Lhomme C, Lotz JP, Pautieer, et al. *High dose (HD) topotecan (TPC) with peripherial blood stem cell (PBSC) support in ovarian carcinoma (OC): a phase I study (ITOV 01 protocol)*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S319.
20. Lhomme C, Lotz JP, Fabbro M, et al. *High dose (HD) topotecan (TPC) with blood stem cells support (BSCS) in ovarian carcinoma (OC): a phase I study (ITOV 01 protocol)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21 (pt1): 216a.
21. Gore M, Oza A, Rustin G, et al. *A randomized trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer*. Eur J Cancer 2002; 38: 57-63.
22. Hoskins P, Eisenhauer E, Vergote I, et al. *Phase II Feasibility Study of Sequential couplets of Cisplatin/Topotecan Followed by Paclitaxel/Cisplatin as Primary Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study*. J Clin Oncol 2000; 18: 4038-44.
23. Arranz Arija JA, Gonzalez-Beca R, Velasco A, et al. *Weekly paclitaxel and carboplatin followed by topotecan (TC-TP), as first-line therapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer (AOC) suboptimally debulked. Updated preliminary results*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S260-S261.
24. Guppy AE, Nelstrop A, Agarwal R, Seckl M, Rustin G, Vernon M. *A phase II study of sequential carboplatin, paclitaxel and topotecan in patients with previously untreated advanced ovarian cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21 (pt1): 219a.
25. Gordon An, Doherty M, Hancock KC, et al. *Phase I study of topotecan with carboplatin alternating with paclitaxel via a 3 hour infusion in combination with carboplatin in treatment of newly diagnosed ovarian cancer patients*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 364a-1408.
26. Herben VMM, Nannan Panday VR, Richel DJ, et al. *Phase I and Pharmacologic Study of the Combination of Paclitaxel, Cisplatin, and Topotecan Administered Intravenously Every 21 Days as First-Line Therapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 747-63.
27. Prince HM, Rischin D, Quinn M, Allen D, Planner R, Neesham D, Gates P, Davison J. *Repetitive High-Dose Topotecan, Carboplatin, and Paclitaxel with Peropherial Blood Probenitor Cell Support in Previously Untreated ovarian Cancer: Results of a Phase I Study*. Gynecol Oncol 2001; 81: 216-24.
28. Bowman A, Rye T, Ross G, Wheatley A, Smyth JF. *Effective Dosing of Topotecan With Carboplatin in Relapsed Ovarian Cancer: A Phase I/II Study*. J Clin Oncol 2001; 19: 3255-9.
29. 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.
30. 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.
31. Mayer F, Peaud PY, Tigaud MC, et al. *Topotecan (T) and cyclophosphamide (CY) in second line treatment of advanced ovarian cancer (AOC): a gineco phase II trial*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S324.
32. Blackledge G, Lawton F, Redman C, et al. *Management of the Patient With Recurrent Ovarian Cancer*. Br J Cancer 1989; 59: 650-3.
33. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. *Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin*. J Clin Oncol 1991; 9: 389-93.
34. Ghamande SA, Piver MS. *Role of Salvage Chemotherapy with Topotecan and Cisplatin in Patients with Paclitaxel- and Platinum-Resistant Recurrent Ovarian or Primary Peritoneal Cancer: A Phase II Pilot Study*. J Surg Oncol 1999; 72: 162-6.

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Magdalena Miedzińska-Maciejewska
Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON
Klinika Onkologii – Oddział Kobiecy
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. 0 (prefiks) 22 681 71 10
faks 0 (prefiks) 22 681 84 37
e-mail: magdam@kkcmkp.pl