

Retrospektívna analýza liečby rekurentného karcinómu vaječníka topotekanom

MUDr. Tomáš Minarik¹, doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.¹, MUDr. Jozef Šufliarsky¹, MUDr. Michaela Kubíčková¹, MUDr. Tibor Lengyel², MUDr. Bohuslav Nižňanský², MUDr. Oliver Sádovský, CSc.²

¹ Interná klinika Národný onkologický ústav, Bratislava

² Gynekologické oddelenie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Topotecan, inhibitor topoizomerázy I, je v súčasnosti štandardne indikovaný v liečbe recidivujúceho karcinómu vaječníka po zlyhaní iniciálnej a následnej chemoterapie. Väčšina klinických štúdií fázy II testovala topotecan v druhej línii liečby relabovaného karcinómu vaječníka. Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo zhodnotiť aktivitu topotekanu aj u vysokopredliečených pacientok v 3. a vyššej línii chemoterapie. Bolo retrospektívne analyzovaných 113 pacientok liečených topotekanom s recidivujúcim karcinómom vaječníka od roku 1997 do roku 2009. Bolo dosiahnutých 18 (16,7 %) odpovedí a 64 (56,6 %) stabilizácií ochorenia. Medián obdobia bez progresie (PFS) bol 4,5 mesiaca a medián celkového prežívania (OS) 20,1 mesiaca u všetkých pacientok. Z hľadiska poradia línii liečby bol PFS 4,4; 4,4 a 5,0 mesiacov v druhej, tretej a vyšších línii, bez štatisticky významného rozdielu. Výsledky tejto retrospektívnej analýzy potvrdzujú efektivitu topotekanu v liečbe rekurentného karcinómu vaječníka aj u pacientok vysokopredliečených, v štvrtej a vyšších línii chemoterapie.

Kľúčové slová: topotecan, karcinóm vaječníka, recidíva, prežívanie bez progresie.

Topotecan in the treatment of recurrent ovarian carcinoma – the retrospective analysis

Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is currently indicated for the treatment of relapsed metastatic ovarian cancer after failure of initial or subsequent chemotherapy. Several phase II trials have investigated the activity of topotecan as second-line therapy in relapsed ovarian cancer. The aim of the study is to evaluate if the survival benefit of Topotecan is achieved also in heavily pretreated patients after third, fourth line of chemotherapy (CT). This retrospective study analyzed (included) 113 patients treated with topotecan, for recurrent ovarian cancer, from 1997 to 2008. Topotecan achieved complete remission (CR) and partial remission (PR) in 18 (16,7 %) patients, stable disease in 64 (56,6 %). Median progression free survival (PFS) was 4,5 months in all patients and median overall survival (OS) 20,1 months. Median PFS was 4,4 months in second line, 4,4 months in third line and 5,0 month in other lines, without statistically significant difference. Results of this study confirm effectivity of Topotecan in the treatment of recurrent ovarian carcinoma, also in heavily pretreated patients in fourth and other lines of chemotherapy

Key words: topotecan, recurrent ovarian cancer, progression free survival.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (6): 350–353

Úvod

Karcinóm vaječníka predstavuje približne 4 % všetkých malígných ochorení u žien. Viac ako dve tretiny týchto pacientok je diagnostikovaných v pokročilom štádiu ochorenia. Napriek výraznému pokroku v chirurgickej liečbe a chemoterapii v primárnej liečbe karcinómu vaječníka, s dosiahnutím 75 – 90 % klinických odpovedí s mediánom trvania remisie 12 – 18 mesiacov, u väčšiny pacientok ochorenie recidivuje.

Celkovo 60 – 75 % pacientok s karcinómom vaječníka sa lieči druholíniovou chemoterapiou pre perzistentné, progredujúce alebo recidivujúce ochorenie. Toto ochorenie je prakticky u všetkých pacientok inkurabilné.

Aj keď je karcinóm vaječníka až 8. najčastejšou malignitou u žien v USA, je 4. najčastejšou príčinou úmrtia s 21 650 novodiagnostikovanými ochoreniami a s 15,520 úmrtiami v roku 2008 (3). Na Slovensku podľa posledných dostupných

údajov z roku 2003 bola incidencia 11,53 prípadov na 100 000 obyvateľov a mortalita 5,64 (4). Liečba recidivujúceho karcinómu vaječníka je paliatívna, s primárnym cieľom zlepšenia kvality života, kontroly symptómov a predĺžením prežívania.

Topotecan, inhibitor topoizomerázy I, bol skúšaný v mnohých klinických štúdiách, a to tak v liečbe platina-rezistentných karcinómov vaječníka s dosiahnutím odpovedí medzi 12 – 19 %, ako aj v liečbe platina-senzitívnych ochorení s odpoveďou 19 – 33 %. Väčšina týchto štúdií analyzovala účinnosť topotekanu v 2. línii liečby recidivujúceho karcinómu vaječníka (5).

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo zhodnotiť účinnosť a toxicitu topotekanu v liečbe recidivujúcich karcinómov vaječníka v Národnom onkologickom ústave v Bratislave, so zreteľom vplyvu topotekanu na predĺženie prežívania aj u vysokopredliečených pacientok.

Pacienti a metódy

Do tejto retrospektívnej štúdie boli zaradené pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou epiteliálneho karcinómu vaječníka. Boli liečené na internej klinike Národného onkologického ústavu od roku 1998 do roku 2008 v 1. línii chemoterapiou s platinovým derivátom a v priebehu rekurentného ochorenia topotekanom v monoterapii v dávke 1,5 mg/m²/deň 1 – 5.

V súbore pacientok bol hodnotený vek, histologický podtyp, stupeň a štádium ochorenia, typ primárnej chemoterapie, odpoveď na primárnu liečbu, doba od poslednej dávky 1. línii chemoterapie do recidívy (senzitivita na platínu), veľkosť ochorenia a chirurgická intervencia pred prvým cyklom liečby topotekanom.

Retrospektívne bola analyzovaná toxicita topotekanu, jeho aktivita z hľadiska odpovede, prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS). Nežiaduce účinky topotekanu boli

hodnotené podľa kritérií NCI CTC verzia 2,0. Bola hodnotená redukcia dávok a odklady liečby topotekanu pre toxicitu. Klinická odpoveď na topotekan bola hodnotená podľa RECIST kritérii, podľa fyzikálneho vyšetrenia, výsledkov počítačovej tomografie, event. nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) alebo podľa sérových hladín CA-125 použitím Rustinových kritérii.

Na vyhodnotenie prežívania sme použili Kaplan-Meierovu analýzu prežívania. Pre porovnanie skupín PFS a OS bol použitý Log-rank test (pre 2 skupiny) alebo χ^2 test pre analýzu prežívania pre 3 skupiny. Prežívanie bez progresie (PFS) sme hodnotili ako dobu od začiatku 1. cyklu liečby do času progresie, event. do času posledného kontaktu alebo zmeny chemoterapie na inú liečbu, event. do smrti pacientky. Celkové prežívanie (OS) bolo hodnotené ako doba od 1. cyklu topotekanu do času úmrtia pacientky alebo času posledného kontaktu.

Výsledky

Retrospektívne sme zaradili do štúdie 113 pacientok, z nich u 111 sme hodnotili toxicitu topotekanu a u 108 pacientok aktivitu lieku a prežívanie pacientok. Demografické údaje a základné charakteristiky súboru sú uvedené v tabuľke 1.

Toxicita

Z celkových 615 podaných cyklov topotekanu sme 93 cyklov (15,5 %) redukovali pre (predovšetkým) hematologickú toxicitu. Celkovo sme z toho istého dôvodu odložili 112 (18,6 %) cyklov.

Hematologickú toxicitu sme zaznamenali u 105 pacientok. Najčastejšia hematologická toxicita – leukopénia bola sledovaná u 90 pacientok, väčšinou dosahovala 2. a 3. stupeň. Naopak, neutropénia bola menej častá, prejavila sa u 51 (48,6 %) pacientok, avšak bola závažná, dosahovala 4. stupeň až u 42 (40,0 %) pacientok. Z tohto počtu u 12 (82,9 %) pacientok bola spojená s infekciou, ktorá v dvoch prípadoch viedla k septickému šoku s následným úmrtím. Trombocytopénia sa vyskytla u 87 (82,9 %) pacientok, avšak len u 4 pacientok so závažnou trombocytopéniou 4. stupňa. Anémia bola zaznamenaná u 85 (80,9 %) pacientok, u väčšiny mala mierny stupeň 1 a 2 (obrázok 2).

Nehematologickú toxicitu sme zaznamenali v nižšom počte pacientok a takmer u všetkých dosahovala len mierny stupeň. V jednom prípade po 1. cykle liečby sa vyvinula akútna perforácia tenkého čreva s následným ukončením liečby topotekanom.

Tabuľka 1. Základné charakteristiky súboru.

Charakteristika choroby	Topopotekan	
	Počet	%
Vek		
< 40 rokov	6	5,3
41 – 64 rokov	91	80,5
> 65 rokov	16	14,2
Priemerný vek	53,7	
Interval		20 – 80
Histologický podtyp		
Malígny serózný	83	73,4
Malígny mucinózný	8	7,0
Malígny endometrioidný	12	10,6
Nediferencovaný karcinóm	2	1,8
Iné	8	7,1
Štádium ochorenia FIGO		
I	1	1,0
II	8	7,0
III	78	69,0
IV	18	15,9
Neznáme	9	8,0
Primárna chemoterapia		
Karboplatina + Paklitaxel	86	76,0
Cisplatina + Paklitaxel	2	1,8
Cisplatina/Karbopaltina + Cyklofosfamid	19	16,8
CAP	3	2,7
Neuvedené	3	2,7
Senzitivita na platínu		
Platina refraktérna	35	31,0
Platina rezistentná	47	41,6
Platina senzitivná	31	27,4
Odpoveď na primárnu liečbu		
KR	68	60,2
PR	25	22,1
SD	12	10,6
PD	3	2,7
Neuvedené	5	4,4
Bulky choroba		
Áno	22	19,5
Nie	91	80,5
Operačná liečba		
Áno	21	18,6
Nie	92	81,4

Tabuľka 2. Hematologická toxicita.

Stupeň toxicity	Le-pénia	Neutropénia	Tr-pénia	Anémia
	87	90	51	85
Stupeň 1	11 (9,7 %)	10 (8,8 %)	10 (8,8 %)	23 (20,4 %)
Stupeň 2	31 (27,4 %)	19 (16,8 %)	19 (16,8 %)	45 (39,8 %)
Stupeň 3	32 (28,3 %)	19 (16,8 %)	18 (15,9 %)	15 (13,3 %)
Stupeň 4	13 (11,5 %)	42 (37,2 %)	4 (3,5 %)	2 (1,8 %)
Neuvedené	8 (7,1 %)	8 (7,1 %)	8 (7,1 %)	8 (7,1 %)

Výsledky liečby

Celkovo sme podali 615 cyklov topotekanu 113 pacientkam. Z nich 88 (79,6 %) sme liečili od 1. cyklu štandardnou schémou 1,5 mg topotekanu v deň 1 – 5. Topotekan sme u 76 (67,3 %) pacientok podali v 2. a 3. línii chemoterapie. Priemerne bolo podaných 5,4 cyklov, u jednej pacientky, s mediánom 5 cyklov, v rozmedzí 1 – 25 cyklov.

Liečebnú odpoveď sme hodnotili u 108 pacientok, údaje o výsledkoch liečby neboli dostupné u 5 pacientok. Najčastejšími metódami hodnotenia odpovede boli analýza hladín nádorového markera Ca123 u 86 (76,1 %) pacientok a počíta-

čová tomografia u 40 (35,4 %) pacientok. Len v 6 prípadoch sme použili transvaginálnu sonografiu na stanovenie odpovede. Celkovo bola potvrdená odpoveď v 18 (16,7 %) prípadoch, z toho boli 2 kompletne remisie (KR) a 16 parciálnych remisii (PR). Až u 64 (56,6 %) pacientok bola zistená stabilizácia ochorenia (SD). V 26 prípadoch choroba progredovala počas liečby topotekanom.

Z hľadiska predchádzajúcej odpovede na platínu bola liečebná odpoveď analyzovaná i v podskupinách platina-senzitívnych, -rezistentných a -refraktérnych ochorení. Viac ako polovica pacientok v každej skupine dosiahla

stabilizáciu ochorenia. Kompletná remisia sa objavila len u dvoch platina-senzitívnych ochorení (tabuľka 3). Na základe testu M-L chi-square sme nepreukázali štatisticky významný rozdiel u pacientok liečených topotekanom, podľa senzitivity na platínu – ($p = 0,091$). Do kompletnej remisie sa dostala 1 pacientka v 2. línii a 1 pacientka v 3. línii (tabuľka 4). Na základe testu M-L chi-square sme nepreukázali štatisticky významný rozdiel u pacientok liečených topotekanom z hľadiska liečebnej odpovede podľa poradia línie ($p = 0,232$). U 111 pacientok sme analyzovali prežívanie z hľadiska PFS a OS. V 2 prípadoch tieto údaje neboli dostupné.

Medián prežívania bez progresie (PFS) bol 4,5 mesiacov (25. kvantil – 2,9M; 75. kvantil – 8,6). Medzi pacientkami podľa poradia línie s topotekanom nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel z hľadiska PFS ($p = 0,930$), v 2. línii s topotekanom bol medián PFS 5 mesiacov, v 3. línii 4,4 mesiace a v ostatných líniiach 4,4 mesiace (obrázok 1).

Z hľadiska senzitivity na platínu, v skupine 30 pacientok platina-senzitívnych bol zistený medián obdobia bez progresie 5,3 mesiaca, u platina-rezistentných (46 pacientok) a refraktérnych (35 pacientok) 4,2 resp. 3,7 mesiacov. Tieto rozdiely sú na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,010$) (obrázok 2).

Medián celkového prežívania u všetkých 109 hodnotiteľných pacientok bol 20,1 mesiacov (25. kvantil – 16,7 M; 75. kvantil – 37,1 M) (obrázok 3).

Pri analýze podskupín z hľadiska poradie línie sme nezistili štatisticky významné rozdiely v prežívaní: 2. línia – 19,4 mesiacov; 3. línia – 20,1 mesiacov, ostatné línie – 15,0 mesiacov.

U 30 pacientok, ktoré boli platina-senzitívne, sme dosiahli medián celkového prežívania 32,5 mesiacov, naopak u 71 platina-rezistentných pacientok a senzitívnych 11,7 resp. 15,3 mesiaca, čo je štatisticky významný rozdiel ($p = 0,003$) (obrázok 4).

Operačný zákrok v čase recidívy alebo progresie pred liečbou topotekanom nemal vplyv na odpoveď na chemoterapiu, na prežívanie bez progresie, ani na celkové prežívanie.

Diskusia

Topotekan, inhibitor topoizomerázy I je jedným z najčastejšie testovaných liekov v liečbe pokročilého karcinómu vaječníka. Mnohé nerandomizované i randomizované štúdie testovali aktivitu topotekanu v 2. línii liečby recidivujúceho karcinómu vaječníka. Mnohé z pacientok dosiahli stabilizáciu ochorenia

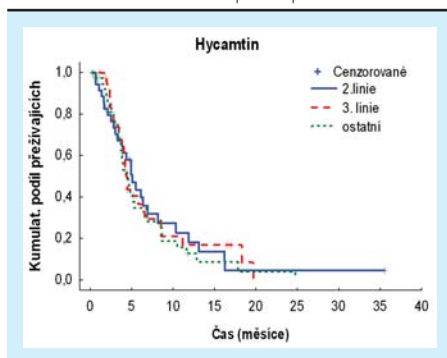
Tabuľka 3. Klinická odpoveď podľa senzitivity na platínu.

Efektliečby	Rf	Re	Se	Celkovo
	N = 35	N = 44	N = 29	N = 108
KR	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (6,9 %)	2 (1,9 %)
PR	3 (8,6 %)	6 (12,8 %)	7 (24,1 %)	16 (14,8 %)
SD	21 (60,0 %)	28 (59,6 %)	15 (51,7 %)	64 (59,2 %)
PROG	11 (31,4 %)	10 (21,3 %)	5 (17,2 %)	26 (24,1 %)

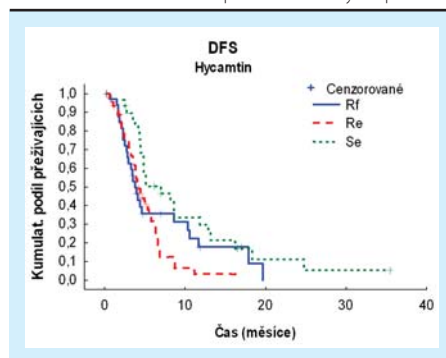
Tabuľka 4. Klinická odpoveď podľa línie CHT.

Efektliečby	2. línia	3. línia	Ostatné línie	Celkovo
	N = 34	N = 36	N = 38	N = 108
KR	1 (2,9 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)	2 (1,9 %)
PR	7 (20,6 %)	4 (11,1 %)	5 (13,2 %)	16 (14,8 %)
SD	15 (44,1 %)	23 (63,9 %)	26 (68,4 %)	64 (59,2 %)
PROG	11 (32,4 %)	8 (22,2 %)	7 (18,4 %)	26 (24,1 %)

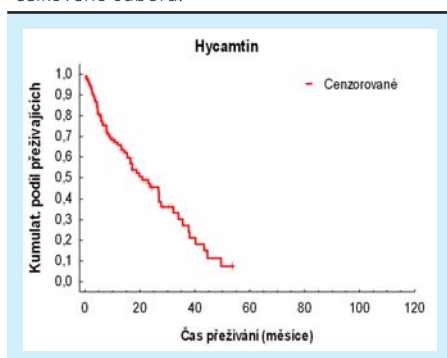
Obrázok 1. Medián PFS podľa poradie línie CHT.



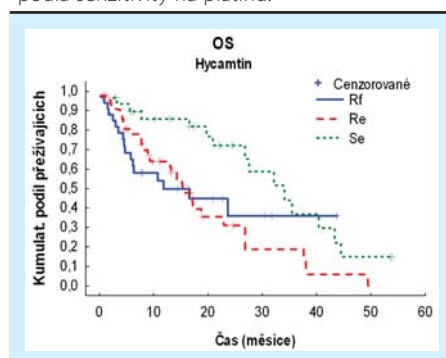
Obrázok 2. Medián PFS podľa senzitivity na platínu.



Obrázok 3. Medián celkového prežívania celkového súboru.



Obrázok 4. Medián celkového prežívania podľa senzitivity na platínu.



s následným vplyvom na celkové prežívanie. V tejto retrospektívnej štúdií zo 108 hodnotených pacientok 18 dosiahlo klinickú odpoveď s trvaním obdobia bez progresie 4,5 mesiaca a mediánom celkového prežívania 20,1 mesiaca. Na možné porovnanie s inými štúdiami bola vykonaná analýza podskupín z hľadiska senzitivity na platínu a poradie línie. Topotekan je súčasťou štandardnej liečby predovšetkým platina-rezistentných ochorení. V randomizovaných štúdiách topotekan dosahoval odpovede od 3,3 do 8 %, avšak s vysokým počtom stabilizácií, ktoré môžu viesť k oddialeniu symptómov a predĺženiu prežívania (4, 5, 6) v skupine 79 pacientok platina-refraktérnych a -rezistentných sme zaznamenali 9 odpovedí (11,4 %), pričom všetko boli parciálne remisie, avšak až u 49 pacientok (62 %) stabilizáciu ochorenia. Na rozdiel od spomenutých klinických štúdií bol topotekan v tejto skupine pacientok podaný hlavne v 3. a vyššej línii liečby. Dve pacientky boli dokonca liečené vo 8. a 9. línii. Medián obdobia bez progresie 3,7 resp. 4,2 mesiaca a medián celkového prežívania 11,7 resp. 15,3 mesiaca u platina refraktérnych a -rezistentných ochorení zodpovedá výsledkom z vyššie uvedených randomizovaných štúdií.

V liečbe platina-senzitívnych ochorení má topotekan taktiež svoje miesto, hlavne v skupine pacientok, ktorých ochorenie recidivuje do 12 mesiacov vzhľadom na porovnateľnú efektivitu s platínou a odlišný profil toxicity. V mnohých

klinických štúdiách bola dosiahnutá odpoveď od 20 do 33 %, stabilizácie okolo 41 %, s trvaním odpovede do 11 mesiacov a prežívaním od 16,5 do 20 mesiacov (7, 8, 9). V našej retrospektívnej štúdií počet odpovedí i dĺžka prežívania bez progresie sú porovnateľné, dokonca dosiahnuté celkové prežívanie (31,5 mesiaca) prevyšuje výsledky spomenutých štúdií. Z hľadiska tolerancie topotekanu je problémom častá hematologická toxicita stupňa 3 – 4, predovšetkým neutropénia, trombocytopenia a slabosť. Hoci neutropénia je často krátkotrvajúca, vyžaduje si odklad liečby, redukcii dávok a použitie rastových faktorov. Táto toxicita je však nekumulatívna. V tejto štúdií bola najčastejší nežiaduci účinok 4. stupňa, neutropénia bola zaznamenaná u 30 pacientok (40 %), avšak u dvoch pacientok viedla k septickému šoku s následným úmrtím. Celkovo 15 % cyklov bolo redukovaných a 18 % odložených pre toxicitu.

Záver

Napriek limitácii retrospektívneho charakteru štúdie, ako významné zistenie hodnotíme pretrvávanie dĺžky obdobia bez progresie aj u pacientok vysoko predliečených v 4. a vyššej línii, čo vedie k oddialeniu symptómov i predĺženiu prežívania aj v tejto skupine pacientok. Celkovo výsledky tejto štúdie potvrdili efektivitu topotekanu v liečbe recidívy karcinómu vaječníka i v našich podmienkach.

Literatúra

1. www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/documents/NCI_toxicity_table.pdf
2. Eisenhauer EA a spol. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.
3. Jemal A a spol. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43–66.
4. Ondrušová M a spol. Epidemiológia zhubných nádorov v Slovenskej Republike. Via Pract 2007; 4(S2): 6–9.
5. Herzog J a spol. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. The Oncologist 2002; 7(S5): 3–10.
6. Martin LP a spol. Management of recurrent ovarian carcinoma: Current status and future directions. Semin in Oncol 2009; 36: 112–125.
7. Gordon AN a spol. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; 95: 1–8.
8. Vermorken a spol. Multicenter randomized phase II study of oxaliplatin or topotecan in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer patients [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 212a. Abstract 847.
9. McGuire WP a spol. 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: 1062–1067
10. Markman M a spol. New, expanded and modified use of approved antineoplastic agents in ovarian cancer. The Oncologist 2007; 12: 186–190.
11. Kaye SB a spol. Management of partially platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Eur J Cancer 2008; suppl.6: 16–21.

MUDr. Tomáš Minarik

Interná klinika NOÚ

Klenova 1, 833 10 Bratislava

tomas.minarik@nou.sk

Bratislavské onkologické dni XLVII. ročník

23. – 24. september 2010
Hotel Holiday Inn, Bratislava



www.solen.sk