

Analiza występowania objawów ubocznych w przebiegu terapii topotekaniem u pacjentek leczonych z powodu nowotworów złośliwych jajnika

Analysis of topotecan-associated adverse effects in patients with ovarian cancer

Анализ появления побочных симптомов в процессе терапии при использовании топотекана у пациенток, которые лечились в связи со злокачественными новообразованиями яичника

Klinika Ginekologii Operacyjnej GPSK UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej GPSK UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cel pracy: Ocena występowania objawów ubocznych u pacjentek leczonych topotekaniem w formie dożylniej i doustnej z powodu nowotworów złośliwych jajnika. **Materiał i metody:** Materiał stanowiły dane kliniczne 21 pacjentek leczonych z powodu nowotworów złośliwych jajnika w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2007-2009. Topotekan stosowano dożylnie w dawce 1,5 mg/m²/dobę przez 5 dni lub doustnie w dawce 2,3 mg/m²/dobę przez 5 dni. Analizowano dane kliniczne i laboratoryjne związane z 92 kursami chemioterapii (39 podanymi dożylnie i 53 podanymi doustnie). **Wyniki:** W trakcie leczenia w grupie pacjentek otrzymujących lek dożylnie zanotowano leukopenię I stopnia w 2 przypadkach na 39 kursów (5,1%). W grupie pacjentek leczonych doustnie na 53 kursy stwierdzono 1 przypadek leukopenii I stopnia (1,9%) oraz 2 przypadki leukopenii II stopnia (3,8%). W grupie pacjentek otrzymujących lek dożylnie zanotowano anemię I stopnia w 12 przypadkach na 39 kursów chemioterapii (30,8%), anemię II stopnia w 14 przypadkach (35,9%) oraz 1 przypadek (2,6%) anemii III stopnia. W grupie pacjentek leczonych doustnie wystąpiło 14 przypadków anemii I stopnia na 53 kursy chemioterapii (26,4%), 11 przypadków anemii II stopnia (20,8%) oraz jeden przypadek anemii III stopnia (1,9%). W obydwu grupach nie stwierdzono żadnego przypadku anemii IV stopnia oraz trombocytopenii. **Wnioski:** U chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych jajnika obserwowano porównywalną liczbę powikłań w zakresie toksyczności hematologicznej w grupach pacjentek otrzymujących topotekan drogą doustną i dożylną.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe jajnika, rak jajnika, chemioterapia, topotekan, objawy uboczne

Summary

Aim of paper: To assess the incidence of adverse effects occurring in patients receiving intravenous and oral topotecan for ovarian cancer. **Material and method:** Clinical data on 21 patients treated for ovarian cancer at the Department of Surgical Gynecology of the K. Marcinkowski Medical University in Poznań, Poland, since 2007 thru 2009. Topotecan was administered intravenously at a dose of 1.5 mg/m²/d for 5 days, or orally at a dose of 2.3 mg/m²/d for 5 days. Analysis encompassed clinical and laboratory data related to 92 chemotherapy courses (39 intravenous and 53 oral). **Results:** In the intravenous group, grade 1 leucopenia was seen in 2 cases out of 39 courses (5.1%). In the oral group, there was 1 case of grade 1 leucopenia (1.9%) and 2 cases of grade 2 leucopenia out of 53 courses (3.8%). In the intravenous group, grade 1 anemia was noticed in 12 out of 39 courses (30.8%), grade 2 anemia – in 14 out of 39 courses (35.9%) and 1 case of grade 3 anemia (2.6%). In the oral group, grade 1 anemia occurred in 14 out of 53 courses (26.4%), grade 2 anemia – in 11 cases (20.8%) and grade 3 anemia – in 1 case (1.9%). No cases of grade 4 anemia or thrombocytopenia were recorded. **Conclusions:** In our population of patients treated for malignant tumors of the ovary, a similar rate of topotecan-associated hematologic complications was noticed after intravenous and oral administration of the drug.

Key words: malignant tumor of ovary, ovarian cancer, chemotherapy, topotecan, adverse effects

Содержание

Цель работы: Оценка появления побочных симптомов у пациенток, которые лечились при использовании топотекана в форме внутривенной и пероральной в связи со злокачественными новообразованиями яичника. **Материал и метод:** Материал составляли клинические данные 21 пациентки, которые лечились в связи со злокачественными новообразованиями яичника в Клинике Операционной Гинекологии Медицинского Университета им. К. Марцинковского в г. Познань в 2007-2009 гг. Топотекан применялся внутривенно в дозе 1,5 мг/м²/сутки в течение пяти дней или перорально в дозе 2,3 мг/м²/сутки в течение пяти дней. Анализировались клинические и лабораторные данные связанные с 92 курсами химиотерапии (39 было применено внутривенно, а 53 – перорально). **Результаты:** Во время лечения в группе пациенток получающих лекарство внутривенно отмечена лейкопения первой степени в 2 случаях на общее количество 39 курсов (5,1%). В группе пациенток, которые лечились перорально, в течение 53 курсов был отмечен 1 случай лейкопении первой степени (1,9%) и 2 случая лейкопении второй степени (3,8%). В группе пациенток, которые получали лекарство внутривенно, отмечена анемия первой степени в 12 случаях на 39 курсов химиотерапии (30,8%), анемия второй степени в 14 случаях (35,9%) и 1 случай анемии третьей степени (2,6%). В группе пациенток, которые лечились перорально, было отмечено 14 случаев анемии первой степени в течение 53 курсов химиотерапии (26,4%), 11 случаев анемии второй степени (20,8%) и 1 случай анемии третьей степени (1,9%). В обеих группах не было отмечено ни одного случая анемии четвертой степени и тромбоцитопении. **Выводы:** У больных, которые лечились в связи со злокачественными новообразованиями яичника, наблюдалось сравнительное количество осложнений в области гематологической токсичности в группах пациенток получающих топотекан внутривенным и пероральным путем.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичника, рак яичника, химиотерапия, топотекан, побочные симптомы

WSTĘP

Według światowych statystyk z ostatnich lat rak jajnika ma najwyższy współczynnik umieralności wśród nowotworów narządów płciowych u kobiet, a zachorowalność na ten nowotwór wykazuje stałą tendencję wzrostową. Dane Cancer Incidence in Five Continents wskazują, iż więcej diagnoz stawianych jest w Ameryce Północnej i północnej Europie⁽¹⁻³⁾. Polska należy do krajów o wysokiej zachorowalności na raka jajnika. Liczba nowych rozpoznań w 2006 roku wynosiła 3291, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 10,8⁽⁴⁾.

Wczesne postacie raka jajnika są przeważnie bezobjawowe, w związku z czym ponad 75% raków jajnika jest rozpoznawanych w III i IV stopniu zaawansowania według FIGO⁽⁵⁾.

W ciągu ostatnich 20 lat daje się zauważyć postęp w leczeniu tej choroby. Średnia przeżywalności w tym okresie wzrosła z 6-12 do nawet 36 miesięcy, natomiast 5-letni okres przeżycia osiąga coraz większy odsetek pacjentek⁽⁶⁾.

Ponieważ rak jajnika jest najczęściej rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby, istnieje potrzeba zastosowania efektywnej chemioterapii po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej.

Lata siedemdziesiąte możemy uznać za „erę platyny”. Jako złoty standard leczenia zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika uznawano wówczas cisplatynę i cyklofosfamid. Następnie zauważono skuteczność paklitakselu w leczeniu drugiego rzutu oraz rozpoczęto próby leczenia pierwotnego. Kolejnym milowym krokiem było coraz częstsze zastępowanie cisplatyny nowszym analogiem o równoważnej efektywności przy jednocześniej mniejszej nefrotoksyczności – karboplatyną⁽⁷⁻¹⁰⁾.

W obecnym standardzie chemioterapii w leczeniu uprzednio nieleczonych pacjentek w stopniu III i IV raka jajnika, które były poddane optymalnej bądź suboptymalnej operacji cytoredukcyjnej,

INTRODUCTION

According to recent worldwide survey, ovarian cancer has the highest mortality index among all genital malignancies in the females, while its incidence shows a continuous growing trend. Data presented in the paper “Cancer Incidence in Five Continents” indicate that most cases of this condition are seen in North America and Northern Europe⁽¹⁻³⁾. Poland is among the countries affected by high incidence of ovarian cancer. In 2006, 3291 new cases were reported, whereby the standardized incidence coefficient was 10.8⁽⁴⁾.

Early stages of ovarian cancer are usually asymptomatic, so over 75% of the cases are detected at FIGO stages III and IV⁽⁵⁾.

Over the past 2 decades, we have witnessed a significant progress in the treatment of this condition. Mean survival improved from 6-12 months to over 36 months, while 5-year survival became a realistic goal in an increasing proportion of patients⁽⁶⁾.

As ovarian cancer is usually diagnosed at a late stage of the disease, patients always require effective chemotherapy after primary cytoreductive surgery.

In this setting, the ‘70s may be considered “the platinum age”. By then, the “golden standard” in the treatment of late-stage epithelial ovarian cancer were cisplatin and cyclophosphamide. Later on, effectiveness of paclitaxel as second-line treatment has been confirmed and attempts were made at its use as first-line agent. The next chapter in ovarian cancer chemotherapy was marked by increasingly frequent replacement of cisplatin by its newer analog – carboplatin, featuring similar effectiveness and much lower nephrotoxicity⁽⁷⁻¹⁰⁾.

According to current chemotherapy standards, in treatment-naive FIGO stage III and IV cases of ovarian cancer subjected to optimal or suboptimal cytoreductive surgery, a place has been left for possible modification of therapeutic protocols,

pozostawiono miejsce na ewentualną optymalizację leczenia w zależności od wskaźników odpowiedzi na leczenie, całkowitej przeżywalności oraz długości okresu wolnego od choroby. Prowadzone są międzynarodowe, wielośrodkowe badania GOG 182 oraz ICON w pięciu równoległych grupach, w których badacze analizują skuteczność standardowej, pierwszorazowej terapii związkami platyny i taksanem w połączeniu z różnymi nowymi związkami cytotoksycznymi: gemcytabiną, topotekaniem oraz liposomalną dokсорubicyną w różnych kombinacjach. Całkowita odpowiedź na leczenie związkami platyny wynosi około 75%. Pozostałe 25% chorych nie reaguje na pierwszorazowe leczenie albo reakcja ta jest krótkotrwała, a nawrót choroby odnotowuje się w ciągu trzech lat⁽¹⁰⁾.

Postępowanie w przypadku wznowy raka jajnika stanowi duże wyzwanie ze względu na trudności, jakie sprawia zachowanie równowagi między toksycznością terapii, jej efektywnością i zapewnieniem leczonym kobietom względnego komfortu życia. Chore, u których nastąpił nawrót choroby, można podzielić na dwie grupy: platynowrażliwe oraz platynooporne. Wobec tego rola chemioterapii w leczeniu pacjentek ze wznową raka jajnika wydaje się bardzo złożona. Pacjentki potencjalnie „platynowrażliwe”, u których nie obserwowano wznowy przez okres minimum sześciu miesięcy od zakończeniu leczenia preparatami platyny, mogą być ponownie leczone związkami platyny. Reakcję na leczenie w tej grupie chorych obserwuje się u 20-60% kobiet. Jednakże wiele badań potwierdza, że większą korzyść w tej grupie osiągnęły pacjentki, u których przerwa w stosowaniu pochodnych platyny była dłuższa. Być może więc dla tych pacjentek korzystniejsze byłoby zastosowanie w terapii drugiego rzutu schematów niezawierających platyny. Z kolei pacjentkom „platynoopornym”, które nie odpowiedziały na terapię pierwszorazową lub wznowa wystąpiła w okresie krótszym niż sześć miesięcy po leczeniu platyną, należy bezwzględnie zaproponować preparaty niewykazujące krzyżowej reakcji z platyną. Wybór leczenia w tej grupie chorych zależy przede wszystkim od współistnienia schorzeń towarzyszących oraz toksyczności stosowanych preparatów. Odpowiedź na leczenie w tej grupie chorych uzyskuje się u 10-30% pacjentek⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Należy uwzględnić również fakt, że monoterapia cechuje się porównywalną skutecznością oraz mniejszą toksycznością w stosunku do terapii złożonej.

Topotekan (HYCAMTIN®, GlaxoSmithKline) jest inhibitorem topoisomazy I – enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoisomazy I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoisomazy I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce. Stosowany w monoterapii jest wskazany u pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna⁽¹³⁾.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów ubocznych u pacjentek leczonych topotekaniem w formie dożylniej

depending on indices of the patients response to treatment, overall survival and disease-free survival. International multicenter trials GOG 182 and ICON are underway, featuring 5 parallel groups, where investigators test the effectiveness of standard first-line therapy using platinum derivatives and taxanes, combined with several new cytotoxic agents, such as gemcitabine, topotecan and liposomal doxorubicin in various combinations. Complete response to platinum derivatives is seen in about 75% of the patients. The remaining 25% either do not respond at all to first-line treatment, or their response is short-lived and a recurrence is seen within the next 3 years⁽¹⁰⁾.

Management of recurrent ovarian cancer poses a significant challenge, due to problems associated with preservation of equilibrium between toxicity of the therapy, its effectiveness and attempts at ensuring the best possible quality of life to women being treated. Patients with recurrent disease may be classified in 2 groups: platinum-sensitive and platinum-resistant. Therefore, the role of chemotherapy in the management of recurrent ovarian cancer is quite complex. Patients potentially platinum-sensitive, who were recurrence-free for at least 6 months since completion of their platinum-based course of chemotherapy, may be candidates for a repeat platinum-based treatment. In this population of patients, therapeutic response rate is estimated at 20-60%. Several studies confirmed that greater benefit was obtained in the group of patients where the interval in administration of platinum derivatives was longer. Therefore, these patients would possibly benefit of platinum-free second-line protocols. On the other hand, platinum-resistant patients, who did not respond to first-line treatment or who recurred within less than 6 months after platinum treatment, obligatorily should be offered agents not presenting cross-reaction with platinum. In this population of patients, selection of treatment depends mainly on comorbidities and toxicity of preparations used. In this population of patients, clinical response is obtained in 10-30% of the cases⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Noteworthy is also that monotherapy is associated with comparable effectiveness and reduced toxicity, as compared with combination therapy.

Topotecan (Hycamtin®, GlaxoSmithKline) is an inhibitor of topoisomerase I, an enzyme participating in replication of DNA by reducing torsion tension in front of moving replication forks. Topotecan inhibits the activity of topoisomerase I by stabilizing covalent complex of enzyme and separated DNA strands, which constitutes an intermediate phase of catalytic process. Topotecan-induced inhibition of topoisomerase I results in splitting of separated strands of DNA bound with protein within the cell. Topotecan in monotherapy is indicated in patients with ovarian cancer and confirmed metastases, where first- or subsequent-line chemotherapy proved ineffective⁽¹³⁾.

AIM OF PAPER

The purpose of this paper was to assess the incidence of adverse effects in patients treated with oral or intravenous topotecan. Analysis encompassed data obtained from patients undergoing first-line treatment, who received topotecan independent on disease-free survival after treatment with platinum derivatives.

i doustnej. Analizie poddano dane uzyskane od pacjentek po leczeniu pierwszorazowym, u których zastosowano topotekan niezależnie od czasu wolnego od choroby po leczeniu preparatami platyny.

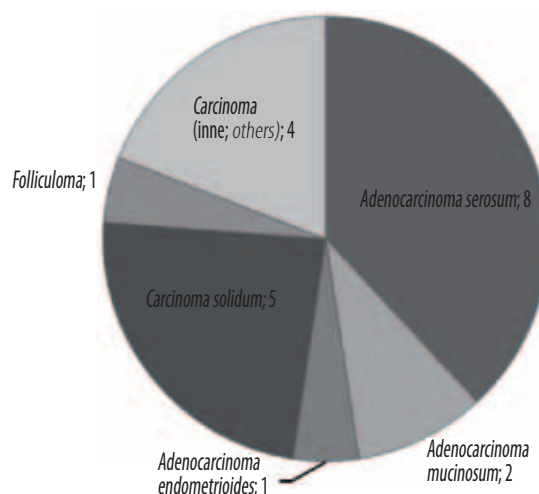
MATERIAŁ I METODY

Badania prowadzono w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2007-2009. Analizą objęto dane kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w trakcie leczenia 21 pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika. Średnia wieku leczonych pacjentek w momencie rozpoczęcia leczenia topotekaniem wynosiła 51,0 lat. Rozpoznanie histopatologiczne uzyskano w wyniku leczenia operacyjnego polegającego na całkowitej cytoredukcji w 16 przypadkach, laparotomii zwiadowczej w 4 przypadkach oraz punkcji jamy otrzewnowej u jednej pacjentki (rys. 1). Zaawansowanie kliniczne choroby według FIGO w momencie jej rozpoznania oceniono na I stopień u 3 chorych, II stopień u 3 chorych, III stopień u 12 chorych oraz IV stopień u 3 kobiet.

Wszystkie pacjentki po leczeniu operacyjnym zakwalifikowano do chemioterapii według typowych schematów pierwszego rzutu. W trakcie leczenia poszczególne pacjentki poddawane były również kolejnym rzutom leczenia cytostatykami według różnych schematów. Leczenie oparte na topotekanie zastosowano w badanej grupie kobiet jako chemioterapię: II rzutu w 7 przypadkach, III rzutu w 7 przypadkach, IV rzutu w 5 przypadkach oraz kolejnych u 2 kobiet (rys. 2).

Topotekan stosowano zarówno dożylnie – w dawce 1,5 mg/m²/dobę przez 5 dni, jak i doustnie – w dawce 2,3 mg/m²/dobę przez 5 dni. Ilość i rozkład poszczególnych kursów terapii topotekaniem przedstawiono w tabeli 1. Łącznie oceniono dane kliniczne i laboratoryjne związane z 92 kursami chemioterapii, w tym 39 podanymi dożylnie i 53 podanymi doustnie (tabela 1).

Analiza dotyczyła powikłań występujących podczas leczenia topotekaniem. Oceniono poziom hemoglobiny, liczbę i odsetek pojawiającej się anemii. Niedokrwistość klasyfikowano w czterostopniowej skali, gdzie za I stopień uznano poziom hemoglobiny 6,9-6,2 mmol/l, II stopień – 6,2-5,0 mmol/l, III stopień – 5,0-4,0 mmol/l i IV stopień – <4,0 mmol/l. Nasilenie objawów związanych ze spadkiem liczby leukocytów oceniono



Rys. 1. Rozpoznania histopatologiczne u pacjentek leczonych z powodu nowotworów złośliwych jajnika

Fig. 1. Histologic diagnosis in patients treated for malignant tumors of the ovary

MATERIAL AND METHOD

The study was performed at the Department of Surgical Gynecology of the K. Marcinkowski Medical University in Poznań, since 2007 thru 2009. Analysis encompassed clinical and laboratory data collected during treatment of 21 patients with malignant tumors of the ovary. Mean age of patients at the time of initiation of topotecan treatment was 51.0 years. Pathological diagnosis was obtained as a result of surgical treatment, consisting in total cytoreduction in 16 cases, explorative laparotomy in 4 cases and peritoneal tap in 1 case (fig. 1). Clinical stage of the disease at the time of first diagnosis was FIGO stage I in 3 patients, FIGO stage II in 3 patients, FIGO stage III in 12 patients and FIGO stage IV in 3 patients.

Upon surgical cytoreduction, all patients received chemotherapy according to standard first-line protocol. In the course of their disease, individual patients underwent

Kursy Chemotherapy course	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Razem Total
i.v.	18	6	5	4	3	3	0	0	0	39
p.o.	3	11	10	9	8	7	2	2	1	53
Razem Total	21	17	15	13	11	10	2	2	1	92

i.v. – terapia dożylna, p.o. – terapia doustna
i.v. – intravenous administration of the drug; p.o. – oral administration of the drug

Tabela 1. Ilość i rozkład kursów leczenia topotekaniem w badanej grupie 21 kobiet

Table 1. Number and distribution of topotecan applications in study population (n=21)

jako leukopenię I stopnia, jeśli poziom leukocytów wynosił mniej niż 4 G/l, oraz II stopnia, jeśli poziom ten był niższy niż 3 G/l. Oceniono również trombocytopenię, jeżeli poziom płytek krwi był niższy niż 75 G/l. Analizowano ponadto liczbę pacjentek z przekraczającym normę poziomem mocznika w surowicy oraz znaczącym podwyższeniem tego parametru powyżej 75 mg/dl. Podobnie oceniano poziom kreatyniny w surowicy, jeśli przekraczał normę lub istotnie wzrastał powyżej 1,5 mg/dl. Powyższe parametry oceniono przed rozpoczęciem leczenia topotecanem oraz w jego trakcie z podziałem na dożylny bądź doustne stosowanie leku.

WYNIKI

Analizując wyniki badań laboratoryjnych u pacjentek leczonych topotecanem, wykazano, że żadna z nich nie miała leukopenii w momencie rozpoczęcia tej chemioterapii. W trakcie leczenia w grupie pacjentek otrzymujących lek dożylnie w trakcie 39 kursów zanotowano 2 przypadki leukopenii I stopnia, czyli spadku poziomu leukocytów w surowicy poniżej 4 G/l, co stanowiło 5,1% przypadków. W grupie pacjentek otrzymujących oceniany lek doustnie w trakcie 53 kursów stwierdzono 1 przypadek leukopenii I stopnia, tj. 1,9%, oraz 2 przypadki leukopenii II stopnia, to znaczy spadku poziomu leukocytów poniżej 3 G/l, co stanowiło 3,8%.

Objawy uboczne związane z pojawianiem się anemii oceniano na podstawie stężenia hemoglobiny w surowicy. Przed rozpoczęciem ocenianej chemioterapii zanotowano 4 przypadki anemii I stopnia i 1 przypadek anemii II stopnia (rys. 3).

W trakcie 39 kursów chemioterapii w grupie pacjentek otrzymujących lek dożylnie zanotowano 12 przypadków anemii I stopnia, tj. 30,8%, 14 przypadków anemii II stopnia, co stanowiło 35,9%, oraz 1 przypadek anemii III stopnia, co stanowiło 2,6%. Nie stwierdzono w tej grupie kobiet ani jednego przypadku najcięższej anemii, kiedy to poziom hemoglobiny jest niższy niż 4 mmol/l. W grupie pacjentek otrzymujących oceniany lek doustnie podczas 53 kursów zanotowano 14 przypadków anemii I stopnia, tj. 26,4%, 11 przypadków anemii II stopnia, co stanowiło 20,8%, oraz 1 przypadek anemii III stopnia, co stanowiło 1,9%. Również w tej grupie

consecutive lines of treatment according to various protocols. Topotecan-based treatment was instituted in the study population as second-line chemotherapy in 7 cases and as third-line chemotherapy in 7 cases, as fourth-line treatment in 5 cases and as subsequent lines – in 2 women (fig. 2).

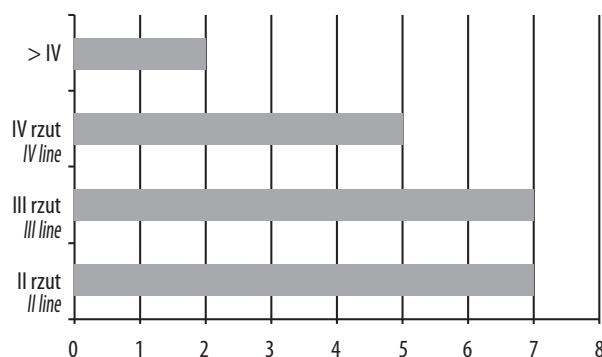
Topotecan was administered both intravenously, at a dose of 1.5 mg/m²/d for 5 days, and orally, at a dose of 2.3 mg/m²/d for 5 days. Number and distribution of particular courses of topotecan treatment are presented in table 1. In total, analysis encompassed clinical and laboratory data related to 92 courses of chemotherapy, thereof 39 intravenous and 53 oral (table 1).

Analysis focused on complications, occurring during topotecan treatment. Assessed parameters included hemoglobin level and degree and incidence of anemia. Anemia was classified according to a 4-tiered scale, where hemoglobin level 6.9-6.2 mmol/l corresponded to grade 1, 6.2-5.0 mmol/l – grade 2, 5.0-4.0 mmol/l – to grade 3 and below 4.0 mmol/l – to grade 4. Severity of symptoms associated with leucopenia was classified as grade 1 (leukocyte count of less than 4 G/l) and grade 2 (less than 3 G/l). Thrombocytopenia was diagnosed when platelet count was less than 75 G/l. Other analyzed parameters included proportion of patients with blood urea nitrogen (BUN) level above normal range (75 mg/dl) and those with creatinine level above 1.5 mg/dl. These variables were assessed prior to initiation of topotecan treatment and during its course, differentiating intravenous and oral administration of the drug.

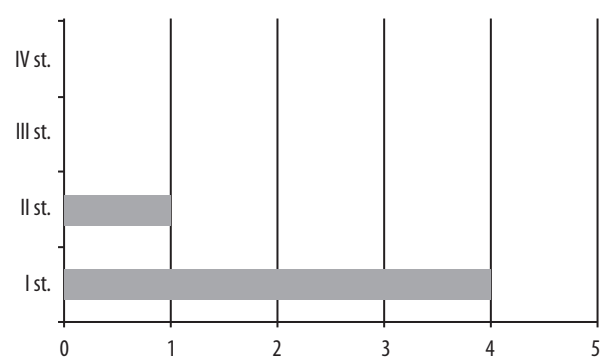
RESULTS

Analysis of results of lab tests in topotecan-treated patients revealed that none of them had leucopenia when entering the study. In the course of treatment, in the group receiving intravenous topotecan, out of 39 courses of chemotherapy 2 cases of grade 1 leucopenia were reported (5.1%). In the group receiving oral topotecan, out of 53 courses there was 1 case of grade 1 leucopenia (1.9%) and 2 cases of grade 2 leucopenia (3.8%).

Adverse effects associated with the development of anemia were assessed based on serum hemoglobin level. Prior to



Rys. 2. Topotecan jako chemioterapia kolejnego rzutu
Fig. 2. Use of topotecan in consecutive lines of ovarian cancer treatment



Rys. 3. Częstość anemii przed rozpoczęciem leczenia topotecanem
Fig. 3. Baseline incidence of anemia prior to initiation of administration of topotecan

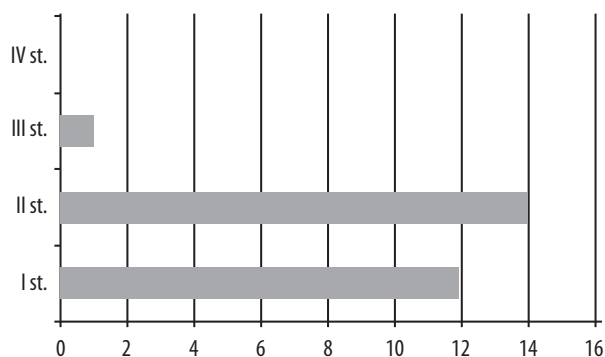
pacjentek nie stwierdzono ani jednego przypadku anemii IV stopnia (rys. 4, 5).

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że w badanej grupie kobiet nie wystąpił żaden przypadek trombocytopenii, gdzie poziom płytek krwi spadłby poniżej 75 G/l.

Analizowana grupa kobiet posiadała już istotną historię związaną ze stosowaniem różnych chemioterapii, które mogły istotnie wpłynąć na parametry wydolności układu moczowego. Podwyższony poziom mocznika w surowicy wyjściowo stwierdzano już u 8 pacjentek, czyli 36,4%. Znaczne podwyższenie tego parametru powyżej 75 mg/dl odnotowano u 2 pacjentek, tj. 9,1%. W trakcie terapii dożylnych podwyższony poziom mocznika wystąpił w 4 przypadkach na 39 kursów chemioterapii, co stanowi 10,3%. Nie zanotowano znacznego podwyższenia tego parametru powyżej 75 mg/dl w tej grupie kobiet. U kobiet przyjmujących lek doustnie podwyższenie poziomu mocznika wystąpiło w 19 przypadkach na 53 kursy leczenia, co stanowiło 35,8%, a poziom tego parametru przekroczył 75 mg/dl w 3 sytuacjach, co stanowiło 5,7%. Podobnie analizowano poziom kreatyniny w surowicy i wykazano, że wyjściowo parametr ten był nieprawidłowy u 14 pacjentek, co stanowiło 63,6%; w 4 przypadkach poziom kreatyniny przekraczał wyjściowo 1,5 mg/dl, co stanowiło 18,2%. W trakcie terapii dożylnych podwyższony poziom kreatyniny wystąpił w 10 przypadkach na 39 kursów chemioterapii, co stanowi 25,6%. Zanotowano jeden przypadek znacznego podwyższenia tego parametru powyżej 1,5 mg/dl, co stanowiło 2,6%. U kobiet przyjmujących lek doustnie wzrost poziomu kreatyniny odnotowano w 20 przypadkach na 53 kursy leczenia, co stanowiło 37,7%, a poziom tego parametru przekroczył 1,5 mg/dl w 6 sytuacjach, co stanowiło 11,3%.

OMÓWIENIE

W trakcie leczenia pacjentek preparatem dożylnym topotecanu obserwowano anemię I stopnia w 30,8% przypadków, anemię II stopnia w 35,9% przypadków oraz anemię III stopnia w 2,6% przypadków. Nie stwierdzono w tej grupie kobiet ani jednego przypadku najcięższej anemii – IV stopnia.



Rys. 4. Częstość anemii w przebiegu leczenia topotecanem dożylnym

Fig. 4. Incidence of anemia during intravenous treatment with topotecan

initiation of study intervention, 4 cases of grade 1 anemia and 1 case of grade 2 anemia were noticed (fig. 3).

During 39 chemotherapy courses in patients receiving intravenous topotecan, there were 12 cases of grade 1 anemia (30.8%), 14 cases of grade 2 anemia (35.9%) and one case of grade 3 anemia (2.6%). None of the patients in this group developed the most severe grade 4 anemia, where hemoglobin level decreases below 4 mmol/l. In the group of patients receiving study medication by oral route, over 53 chemotherapy courses there were 14 cases of grade 1 anemia (26.4%), 11 cases of grade 2 anemia (20.8%) and 1 case of grade 3 anemia (1.9%). Also here, none of the patients developed grade 4 anemia (fig. 4 and 5).

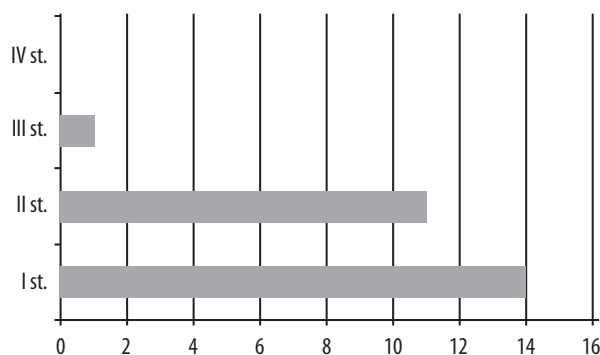
None of the patients included in this study developed thrombocytopenia with platelet count below 75 G/l.

Study population of women already had a history of various protocols of chemotherapy, which might have significantly influenced parameters of effectiveness of their urinary system. Elevated BUN was present at baseline in 8 patients (36.4%), while significant elevation over 75 mg/dl was seen in 2 patients (9.1%). In the intravenous group, further elevation of BUN level occurred in 4 cases out of 39 courses (10.3%), but none of them exceeded 75 mg/dl. In the oral group, elevation of BUN was seen in 19 cases out of 53 courses (35.8%), exceeding 75 mg/dl in 3 cases (5.7%). Assessment of creatinine level revealed that at baseline this parameter was abnormal in 14 cases (63.6%), exceeding 1.5 mg/dl in 4 cases (18.2%). In the course of intravenous therapy, elevation of creatinine level was noticed in 10 out of 39 courses (25.6%), while significant elevation above 1.5 mg/dl was seen in 1 case (2.6%). In the oral group, elevation of creatinine was seen in 20 cases out of 53 courses (37.7%), while significant elevation above 1.5 mg/dl was seen in 6 cases (11.3%).

DISCUSSION

To sum up, during intravenous administration of topotecan, grade 1 anemia was seen in 30.8% of the cases, grade 2 anemia – in 35.9% and grade 3 anemia – in 2.6%. In this group of women there were no cases of the most severe grade 4 anemia.

Other investigators report quite divergent results. Analysis of available literature revealed a significantly higher proportion



Rys. 5. Częstość anemii w przebiegu leczenia topotecanem doustnym

Fig. 5. Incidence of anemia during oral treatment with topotecan

Nieco odmienne stanowisko prezentują inni badacze. Po przeanalizowaniu dostępnych prac okazuje się, że obserwowali oni znacznie większy odsetek anemii o najcięższym przebiegu. W 1997 roku Bokkel Huinink i wsp.⁽¹⁴⁾ stwierdzili u 40,5% pacjentek leczonych topotekaniem (na 112 badanych) zdarzenia niepożądane w postaci toksyczności hematologicznej w stopniu III i IV. Wyniki te porównali z terapią paklitakselem, w trakcie której III i IV stopień anemii stanowił jedynie 6,3% w grupie 114 kobiet.

Porównując terapię topotekaniem oraz preparatem Caelyx, Gordon i wsp.⁽¹⁵⁾ w 2001 roku zaobserwowali podobne zależności: 28% anemii III i IV stopnia na 235 podań topotekanu oraz jedynie 5% na 239 podań preparatu Caelyx. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że toksyczność hematologiczna występowała tu znacznie rzadziej niż w przypadku obserwacji z 1997 roku⁽¹⁴⁾.

Gore i wsp. porównali odsetek anemii III i IV stopnia u chorych leczonych preparatem doustnym i dożylnym. W porównywalnych pod względem liczebności grupach pacjentek anemia III i IV stopnia wystąpiła odpowiednio u 38 i 4% badanych leczonych doustnie w porównaniu z 33 i 8% leczonych dożylnie. Biorąc pod uwagę odsetek anemii przypadający na wszystkie kursy chemioterapii, również nie zaobserwowano różnic w częstości toksyczności hematologicznej w zależności od drogi podania leku⁽¹⁶⁾.

Wyniki badań z 2008 roku, opublikowane w „International Journal of Gynecological Cancer”, potwierdzają obecność anemii III stopnia tylko w jednym cyklu oraz brak toksyczności IV stopnia. Najczęściej obserwowana, bo w 46% podań leku, była anemia najłagodniejsza – I stopnia, natomiast niedokrwistość II stopnia wystąpiła w 25% cykli chemioterapii⁽¹⁷⁾. Dane te są bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w prezentowanej przez nas pracy, gdzie anemia I i II stopnia była najczęstsza – odnotowano ją odpowiednio w 26,4 i 20,8% wszystkich podań. Z kolei anemia III stopnia wystąpiła u 1 chorej, co stanowiło 1,9%. Również w tej grupie pacjentek nie odnotowano ani jednego przypadku anemii IV stopnia.

W trakcie leczenia wszystkich pacjentek obserwowaliśmy jedynie najłagodniejsze postaci leukopenii. Nie wystąpił ani jeden epizod III lub IV stopnia toksyczności związanej ze spadkiem poziomu leukocytów.

Nieco inaczej przedstawiają się dane z piśmiennictwa, gdzie dość często obserwowano leukopenię III lub IV stopnia. W 1997 roku Bokkel Huinink i wsp. w porównywalnych pod względem liczebności grupach kobiet stwierdzili znacznie częstszy odsetek leukopenii III i IV stopnia u pacjentek otrzymujących topotekaniem (84,5%) w porównaniu z chorymi leczonymi paklitakselem (20,6%)⁽¹⁴⁾.

Analiza porównawcza przedstawiona w 2001 roku przez Gordona i wsp. wskazuje również na częstsze występowanie leukopenii u leczonych z powodu nowotworu złośliwego jajnika w przypadku zastosowania topotekanu w porównaniu z Caelyksem – odpowiednio 50% w grupie 235 pacjentek i jedynie 10% w grupie 239 chorych⁽¹⁵⁾.

Z kolei Gore i wsp. poddali analizie dane uzyskane od pacjentek leczonych topotekaniem dożylnym i doustnym. Okazało się, że leukopenia III i IV stopnia występuje częściej w grupie

of the most severe form of anemia. In 1997, Bokkel Huinink et al.⁽¹⁴⁾, in a group of 112 women noticed a 40.5% rate of adverse effects in the form of grade 3 and 4 hematologic toxicity. They compared this paclitaxel-treated group of 114 women, where grade 3 and 4 anemia developed in 6.3% of patients only.

In 2001, Gordon et al.⁽¹⁵⁾ compared topotecan and Caelyx and found similar correlations: 28% of grade 3 and 4 anemia throughout 235 courses of topotecan and only 5% of such complications throughout 239 courses of Caelyx. Noteworthy is, however, that in this study hematologic toxicity was significantly less frequent than in the 1997 report⁽¹⁴⁾.

Gore et al. compared rates of grade 3 and 4 anemia in patients receiving oral and intravenous preparations. In similar-sized patient populations, grade 3 and 4 anemia developed in 38% and 4% of oral-treated patients, respectively, vs. 33% and 8% of intravenous-treated persons, respectively. Considering the rate of anemia throughout all chemotherapy courses delivered, no differences were found in the incidence of hematologic toxicity in correlation with route of administration of cytotoxic agents⁽¹⁶⁾.

Results of studies published in 2008 in the “International Journal of Gynecological Cancer” confirmed the development of grade 3 anemia in one cycle only, and lack of grade 4 toxicity. The mildest grade 1 anemia was also the most common and developed in 46% of the cases, while grade 2 anemia was present in 25% of chemotherapy cycles⁽¹⁷⁾. These data support those presented in this paper, where grade 1 and grade 2 anemia was most frequent, occurring in 26.4% and 20.8% of the cases, respectively. On the other hand, grade 3 anemia developed in 1 patient only (1.9%), while cases of grade 4 anemia did not occur.

Throughout the study, only the mildest forms of leucopenia were noticed. No cases of leucemia associated with grade 3 or grade 4 toxicity were seen.

Literature data contradict this finding, reporting on a relatively high incidence of grade 3 and grade 4 leucopenia in this setting. In 1997, Bokkel Huinink et al. studied a similar-sized group of women and obtained significantly higher rates of grade 3 and grade 4 leucopenia in topotecan-treated patients as compared with those treated with paclitaxel (84.5% vs. 20.6%, respectively)⁽¹⁴⁾.

Comparative analysis presented in 2001 by Gordon et al. confirmed higher incidence of leucopenia in topotecan-treated patients with ovarian malignancy as compared with those treated with Caelyx – 50% rate in a group of 235 patients vs. 10% in a group of 239 persons⁽¹⁵⁾.

On the other hand, Gore et al. analyzed data obtained in patients receiving oral and intravenous topotecan. They found that grade 3 and grade 4 leucopenia developed more often after intravenous administration of the agent as compared with oral application thereof, even taking into account the number of episodes in each subgroup and number of complications developing throughout all delivered courses of chemotherapy⁽¹⁶⁾. Presented results do not evidence cases of thrombocytopenia with platelet count below 75 G/L, noticeably distinguishing our results from those provided by other authors.

leczony preparatem dożylnym w porównaniu z formą doustną, biorąc pod uwagę ilość epizodów w badanej grupie oraz ilość powikłań przypadających na wszystkie kursy leczenia⁽¹⁶⁾. W prezentowanych wynikach przeprowadzonej analizy nie wykazano przypadków trombocytonii, w których poziom płytek krwi spadał poniżej 75 G/l, co istotnie różni nasze wyniki od rezultatów uzyskanych przez innych badaczy. Bokkel Huinink i wsp. w 1997 roku stwierdzili obecność trombocytonii u 49,5% chorych leczonych topotekaniem i 2,7% pacjentek otrzymujących paklitaksel⁽¹⁴⁾. Gordon i wsp. zanotowali obniżenie poziomu płytek u 34% leczonych topotekaniem; u pacjentek otrzymujących Caelyx powikłanie to wystąpiło jedynie w 1% przypadków⁽¹⁵⁾. Gore i wsp. donoszą również o występowaniu trombocytonii u pacjentek leczonych topotekaniem. Podkreślają równocześnie, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania tego powikłania u chorych poddanych terapii dożylnej i doustnej⁽¹⁶⁾. Doniesienie opublikowane w 2008 roku przez badaczy z Bostonu potwierdza obecność trombocytonii w przebiegu leczenia topotekaniem doustnym. Najczęściej występowało to powikłanie w stopniu I – 12 przypadków na 20 kursów. Autorzy sporadycznie obserwowali trombocytonię w stopniu II i IV, natomiast nie stwierdzili tego powikłania w stopniu III⁽¹⁷⁾.

WNIOSKI

U chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych jajnika obserwowano porównywalną liczbę powikłań w zakresie toksyczności hematologicznej u pacjentek otrzymujących topotekaniem drogą doustną i dożylną.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int. J. Cancer* 2001; 94: 153-156.
- Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. i wsp. (red.): *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. IARC Scientific Publications No. 155, Lyon 2002: 621.
- Stewart B.W., Kleihues P.: *World Cancer Report*. IARC Press, Lyon 2003.
- Zatoński W., Tyczyński J.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii – Instytut, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 1999.
- Sharpless N.E., Seiden M.V.: Advanced ovarian cancer: recent progress and current challenges. *Contemporary OB/GYN* 1998; 43: 123-137.
- Heintz A.P.M., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 83 supl. 1: 135-166.
- Wiltshaw E., Kroner T.: Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat. Rep.* 1976; 60: 55-60.
- Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E. i wsp.: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1157-1168.
- Alberts D.S., Green S., Hannigan E.V. i wsp.: Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 706-717.
- Uyar D., Rose P.G.: *Ovarian cancer*. W: Bieber E.J., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R. (red.): *Clinical Gynecology*. Urban & Partner, Wrocław 2009.
- Dębski R. (red.): *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika*. Ginekologia po Dyplomie 2006: 104-108.
- Armstrong D.K.: Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002; 7 supl. 5: 20-28.
- Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA). Adres: <http://www.emea.europa.eu>.
- Bokkel Huinink W.W. i wsp.: Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III. Pacjentki ze stopniem III/IV raka jajnika, które nie zareagowały na leczenie pierwszego rzutu za pomocą preparatów platyny. 1997.
- Gordon A.N. i wsp.: Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. 2001.
- Gore M., Oza A., Rustin G. i wsp.: A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 57-63.
- Comander A.H., Cannistra S.A.: A feasibility study of low-dose, prolonged oral topotecan in patients with advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal serous cancer who have attained a complete clinical response following platinum-based chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 51-58.

CONCLUSIONS

In topotecan-treated patients with malignant ovarian tumors, a similar rate of hematologic toxicity was seen, independent of the route of administration of the drug.