

Aktuální stav v diagnostice relapsu malobuněčné rakoviny plic, možnosti léčby ve druhé a dalších liniích

Druhá linie léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu monoterapií topotecanem – doplněný soubor nemocných 2005-2008 čtyř pracovišť

**Roubec J.¹, Chaloupka F.², Tomášková M.³, Jakubcová T.⁴,
Skřičková J.³, Kolek V.⁴, Reiterer P.²**

**Klinika TBC a respiračních nemocí, Fakultní nemocnice Ostrava¹,
Oddělení plicních nemocí a TBC, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem²,**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno³

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc⁴

NCCN Practice guidelines v. 2.2009

- FU kontroly každé 2-3 měsíce/1.rok
- FU kontroly každé 3-4 měsíce/2.-3. Rok
- FU kontroly každé 4-6 měsíců/4.-5- rok
vždy klinicky, rtg hrudníku, odběry blíže
nespecifikované dle klinického stavu
- v případě nového ložiska prověření nové
primární léze
- nekouřit

Background druhé linie

- >80% pacientů LD SCLC a prakticky všichni ED relabují po ukončení iniciální terapie
- komorbidity, PS, předchozí toxicita, symptomy choroby u mnohých vylučují další léčbu
- Až do nedávné doby pouze jediná studie z pozdních 80-tých let podala důkaz o prospěšnosti 2. linie terapie pro délku přežití (*Spiro SG et al. Duration of therapy in SCLC: a Cancer Research Campaign Trial. Br J Cancer 1989;59:578-583*)
- Konfirmace vlivu 2. linie léčby relabujícího SCLC na přežití byla získána až registrovanou randomizovanou studií topotecan versus BSC (*O'Brien et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan... J Clin Oncol 2006; 24:5441-5447*).

Prognostické faktory

- Hůře definované než před zahájením léčby 1. linie
- Vyšší pravděpodobnost odpovědi u pacientů s disease free intervalem větším než 2.6 měsíce při užití stejného režimu (Giaccone et al. ,1987,1988, Batist et al. 1983, Postmus et al. 1987,Vincent et al. 1988
- Bez většího dalšího prospektivního sledování bylo onkologickou komunitou akceptováno rozdělení SCLC na senzitivní, rezistentní a refrakterní

Reindukční terapie po selhání léčby 1983-1988

TABLE 1. Studies of Reinduction Therapy (or Rechallenge) in Small Cell Lung Cancer

Study	Chemotherapy	No. of Patients	Response Rate (%)
Batist et al. ¹⁰	Various	6	66
Postmus et al. ¹¹	CDE	37	62
Giaccone et al. ¹²	CDE/CAV/PE	13	50
Vincent et al. ¹³	Various	15	67

CDE, cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide; CAV, cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine; PE, cisplatin and etoposide.

Současnost

- Recentní studie hodnotící buďto monoterapeutické nebo kombinační režimy v druhé linii neprokazují žádný rozdíl mezi tzv. senzitivní a refrakterní chorobou
- O'Brien et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan... J Clin Oncol 2006; 24:5441-5447.
- Ardizzoni A., Manegold C. et al. EORTC 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second line treatment of refractory and sensitive SCLC. Clin Cancer Res 2003; 9:143-150.
- 70 studií léčby druhé linie SCLC neprokázalo superioritu některého režimu nad druhým a dnes je registrován pro tuto indikaci jediný preparát

O'Brien M et al. Lung cancer 2005;49
(suppl.2):54, Hycamtin p.o. versus BSC ve 2. linii

- Topotecan + BSC - celkové přežití 25,9 týdnů
- BSC – celkové přežití 13,9 týdne

Staré, nové a nejnovější??

- CAV – několik nerandomizovaných studií ve druhé linii s léčebnou odpovědí 8-15 % (*Shepherd et al. 1987, von Pawel et al. 1999*)
- CAV versus monoterapie topotecan iv. (*von Pawel et al. 1999 – topotecan prokázal lepší kontrolu symptomů – dušnost, anorexie, nechutenství, ADL a méně neutropenií*)
- Topotecan – fáze II studie prokázaly zvladatelnou, nekumulativní myelosupresi a lepší nehematologický bezpečnostní profil, potvrzeno dalšími trialů fáze III

Topotecan (Hycamtin^R)

- Léčba pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou
- T.č. jediný preparát registrovaný pro druhou linii léčby SCLC v iv. formě
- 40% schopnost průniku přes nepoškozenou hematoencefalickou bariéru
- Topotecani hydrochloridum 1,09 mg (odp. Topotecanum 1 mg) nebo 4,35 mg (4 mg) v 1 lahvičce s práškem pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
- Topotekan patří mezi inhibitory enzymu topoizomerázy I. Tento enzym uvolňuje torzi molekuly DNA v průběhu replikace a zabrání tak vzniku zlomu řetězce. Po uvolnění torze topoizomeráza I opět spojí přerušovaný řetězec. Inhibice topoizomerázy toto spojení znemožní a výsledkem je vznik jednovláknového zlomu v molekule DNA a poškození její funkce.

SCLC ED: second-line

Topotecan IV versus CAV

Topotecan 1.5 mg/m² iv daily d1-5

	<i>Topo</i>	<i>CAV</i>
N	107	104
ED	83%	85%
RR	24%	18%
TTP	13 wk	12 wk
OS	25 wk	25 wk
Neutropenia gr 4	38%	51%
Thrombopenia gr 4	10%	1%
Anemia gr 3/4	18%	7%

SCLC ED: second-line

Topotecan IV versus CAV: symptom improvement

	Improvement		p
	Topo	CAV	
Dyspnoe	28%	7%	0.002
Cough	25%	15%	NS
Chest pain	25%	17%	NS
Hemoptysis	27%	33%	NS
Hoarseness	33%	13%	0.04
Fatigue	23%	9%	0.03
Anorexia	32%	16%	0.04
Insomnia	33%	19%	0.09
Daily activities	27%	11%	0.02

**Topotecan Study 396:
IV topotecan vs. oral topotecan in
relapsed sensitive SCLC**

Study 396

Sensitive: ≥ 90 Days from 1st-line chemotherapy

Phase III Study 396: IV topotecan vs. oral topotecan in relapsed sensitive SCLC

		Response Rate*	Stable Disease*	TTP Median	
Sensitive SCLC	151 Pts	IV topotecan 1.5mg/m ² (30-min inf. daily x5 q21 days)	21.9%	18%	14.6 wks
	153 Pts				

R
A
N
D
O
M
I
S
E

*WHO Response Criteria

Study 396: Survival

Median Survival

oral=33, IV=35 (weeks)

Hazards ratio (95% CI):

0.95 (0.75, 1.21)

6-m survival (95% CI)

oral=62% (54.4, 69.8)

IV=67% (59.4, 74.4)

1-yr survival (95% CI)

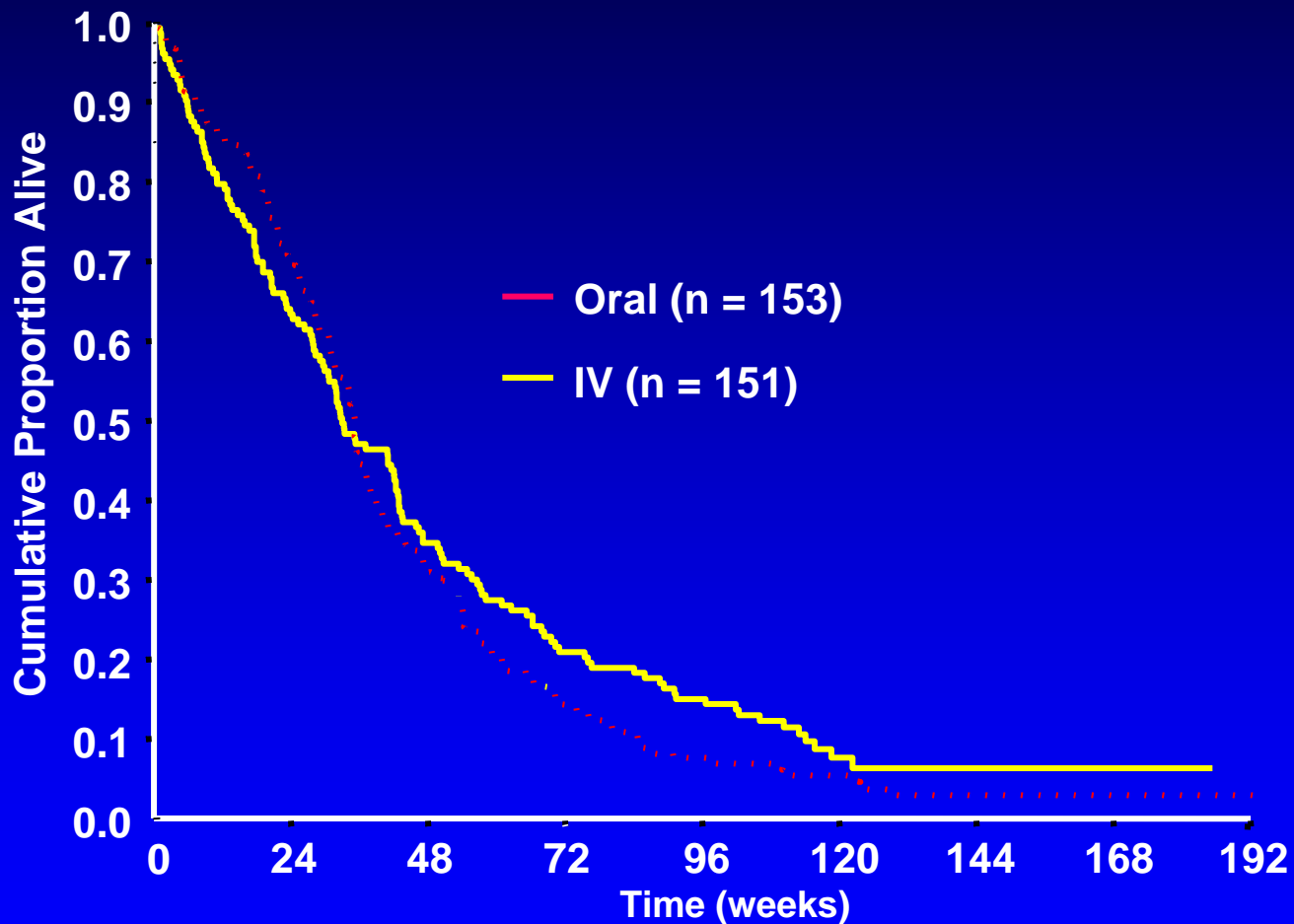
oral=32% (24.6, 39.4)

IV=29% (21.6, 36.3)

Post Study

Chemotherapy

oral=33%, IV=35%



Study 396: Haematological toxicities

Toxicity	Oral topotecan (n=153)		IV topotecan (n=151)	
	Grade 3	Grade4	Grade 3	Grade4
Leucopenia	42.7%	22.7%	49.3%	26.0%
Neutropenia	26.2%	47.0%	23.6%	64.2%
Thrombocytopenia	20.0%	28.7%	25.3%	18.0%
Anaemia	17.3%	5.3%	28.0%	2.7%

n: number of patients in the study per study arm

Study 396:

Non-haematological toxicities (Grade 3/4)

Toxicity	Oral topotecan (n=153)		IV topotecan (n=151)	
	Grade 3	Grade4	Grade 3	Grade4
Diarrhoea	7.2%	0.7%	2.0%	0.7%
Fatigue	6.5%	0%	6.6%	1.3%
Anorexia	5.2%	0%	2.0%	0.7%
Nausea	3.9%	0%	2.0%	0.7%
Asthenia	2.6%	2.0%	4.6%	2.0%
Fever	2.0%	2.0%	2.6%	4.0%
Dyspnoea	5.9%	2.0%	6.6%	3.3%

n: number of patients in the study per study arm

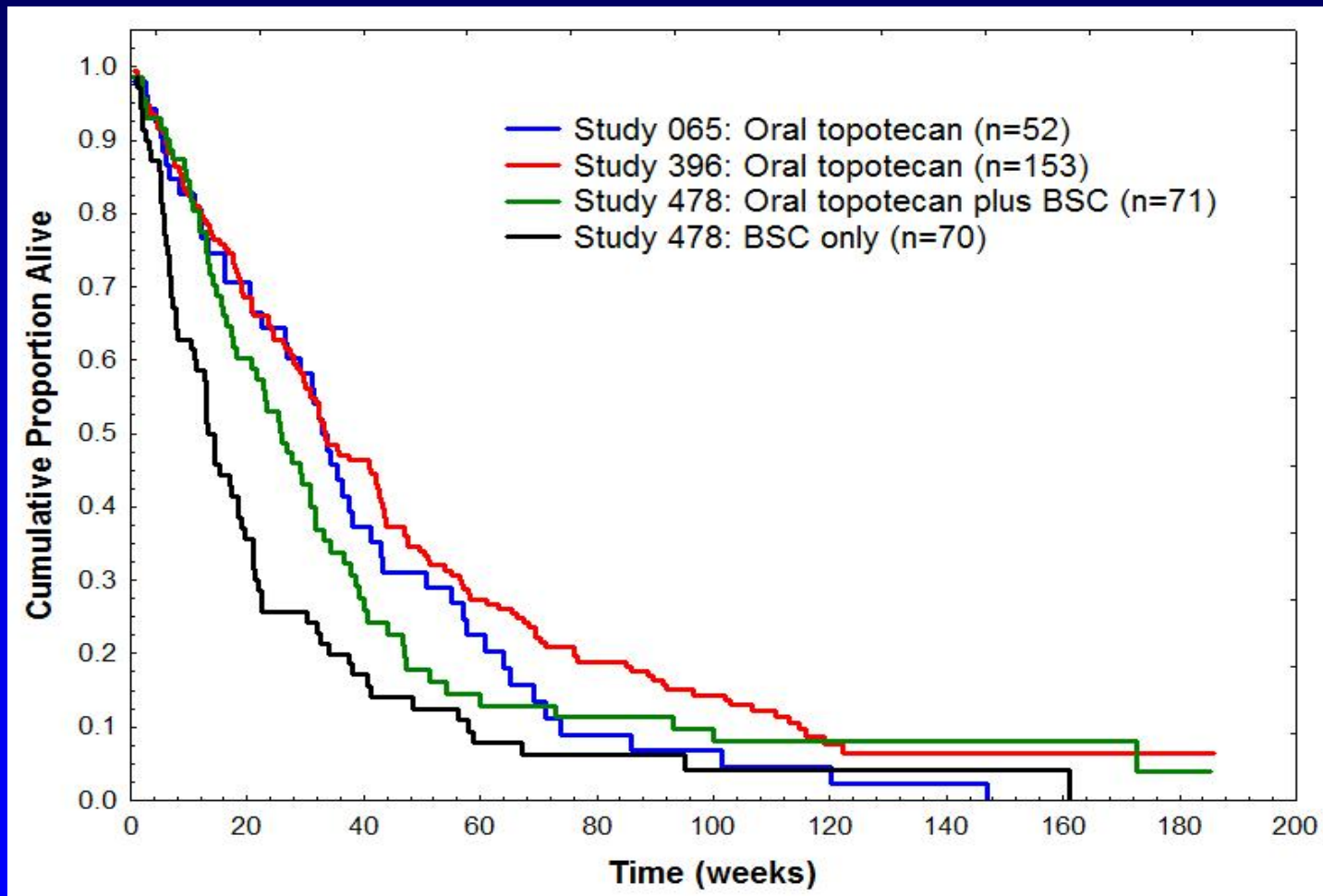
Study 396: Haematological safety summary

- The main toxicity with both oral and IV topotecan formulations was neutropenia
 - 26.2% and 47% of patients in the oral topotecan group had Grade 3/4 neutropenia, respectively, whereas 23.6% and 64.2% of patients in the IV topotecan group had Grade 3/4 neutropenia, respectively
- Antibiotic use was higher with IV topotecan compared with oral topotecan (56% vs. 41% of patients received a systemic antibiotic and 23% vs. 14% of patients received an IV antibiotic, respectively)
- Granulocyte colony-stimulating factor usage was higher in patients in the oral group compared with the IV group (25% vs. 16%, respectively).
- There was no evidence of cumulative toxicity with the protocol-specified dose adjustments
 - 10 of 267 patients died (6 in the oral group and 4 in the IV group) as a result of haematological toxicity, septic shock related to treatment with topotecan or any other causes in which a relationship to topotecan could not be excluded

Study 396: Non-haematological safety summary

- Diarrhoea was the most common adverse event in the oral topotecan group
 - 35.9% of patients experienced diarrhoea in the oral topotecan group compared with 19.9% of patients in the IV topotecan group
- Oral topotecan was associated with a higher incidence of Grade 3/4 diarrhoea
 - 7.9% of patients receiving oral topotecan compared with 2.7% of patients receiving IV topotecan
- However, there was no evidence of cumulative toxicity, and observed diarrhoea was either self-limiting or manageable with treatment, primarily with oral loperamide

Oral Hycamtin in Relapsed SCLC Studies: Strong / Consistent Survival Data:



Second line treatment of SCLC with oral Topotecan

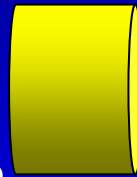
Topotecan Study 478

**Active Symptom Control (ASC) vs. oral
topotecan + ASC in relapsed
Small Cell Lung Cancer (SCLC)**

Study 478: Active Symptom Control (ASC) vs. oral topotecan + ASC in relapsed Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Stratification

- Gender
- PS (0/1 or 2)
- ±Liver mets
- TTP from 1st-line



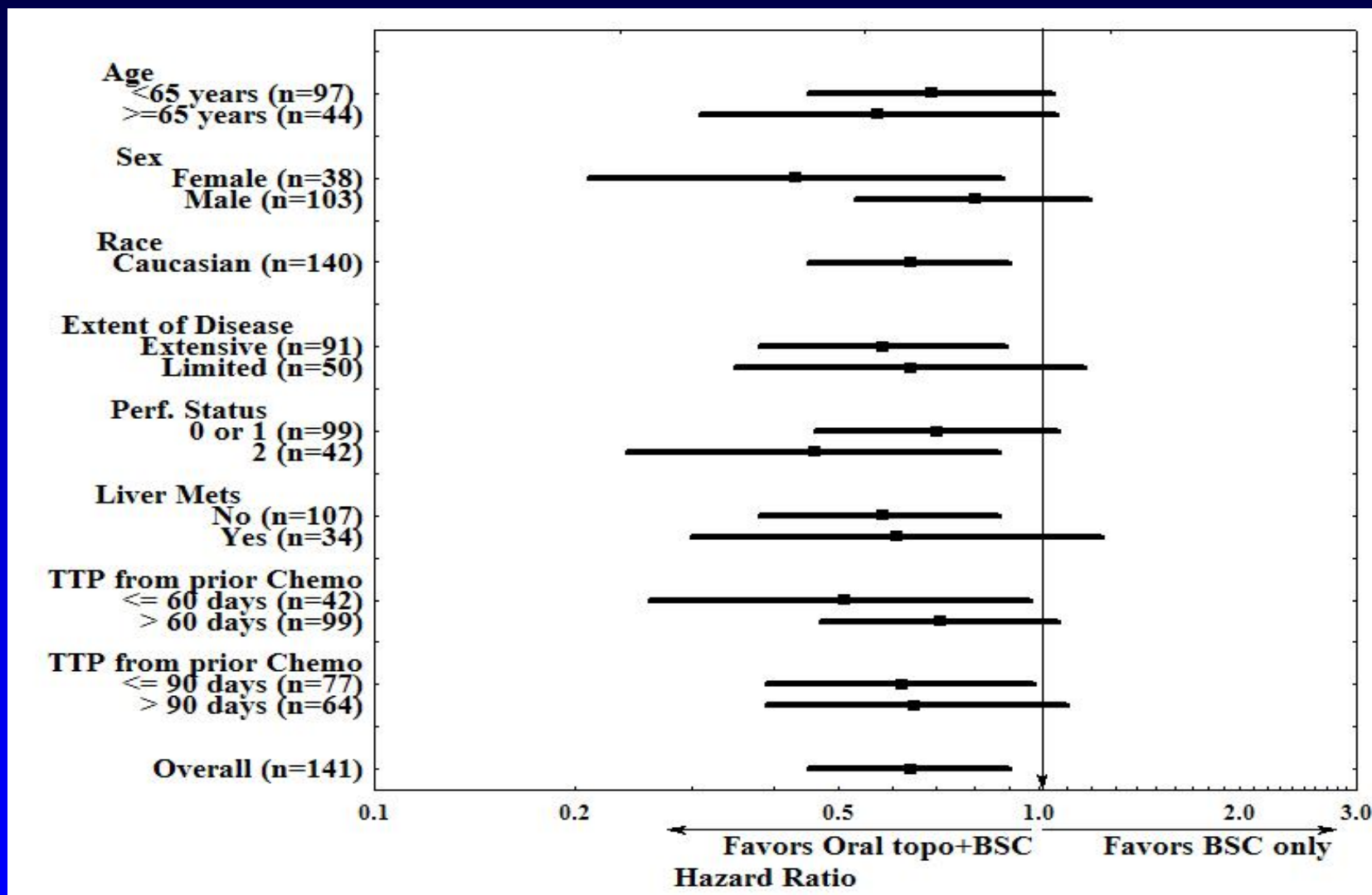
R
A
N
D
O
M
I
S
E

Oral topotecan + ASC
2.3 mg/m²/day d1-5 q21

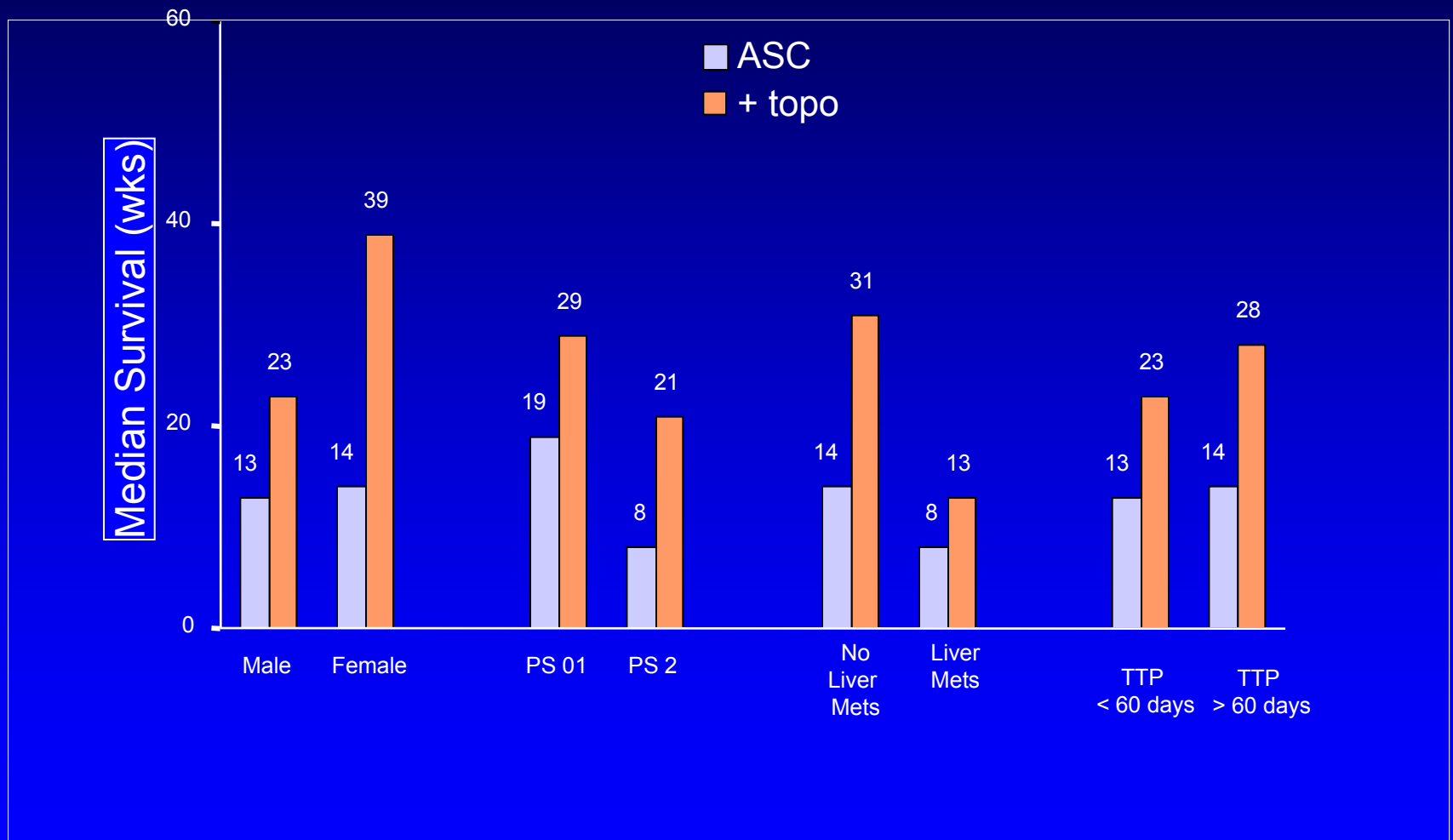
ASC alone

Primary Objective:
•Overall Survival

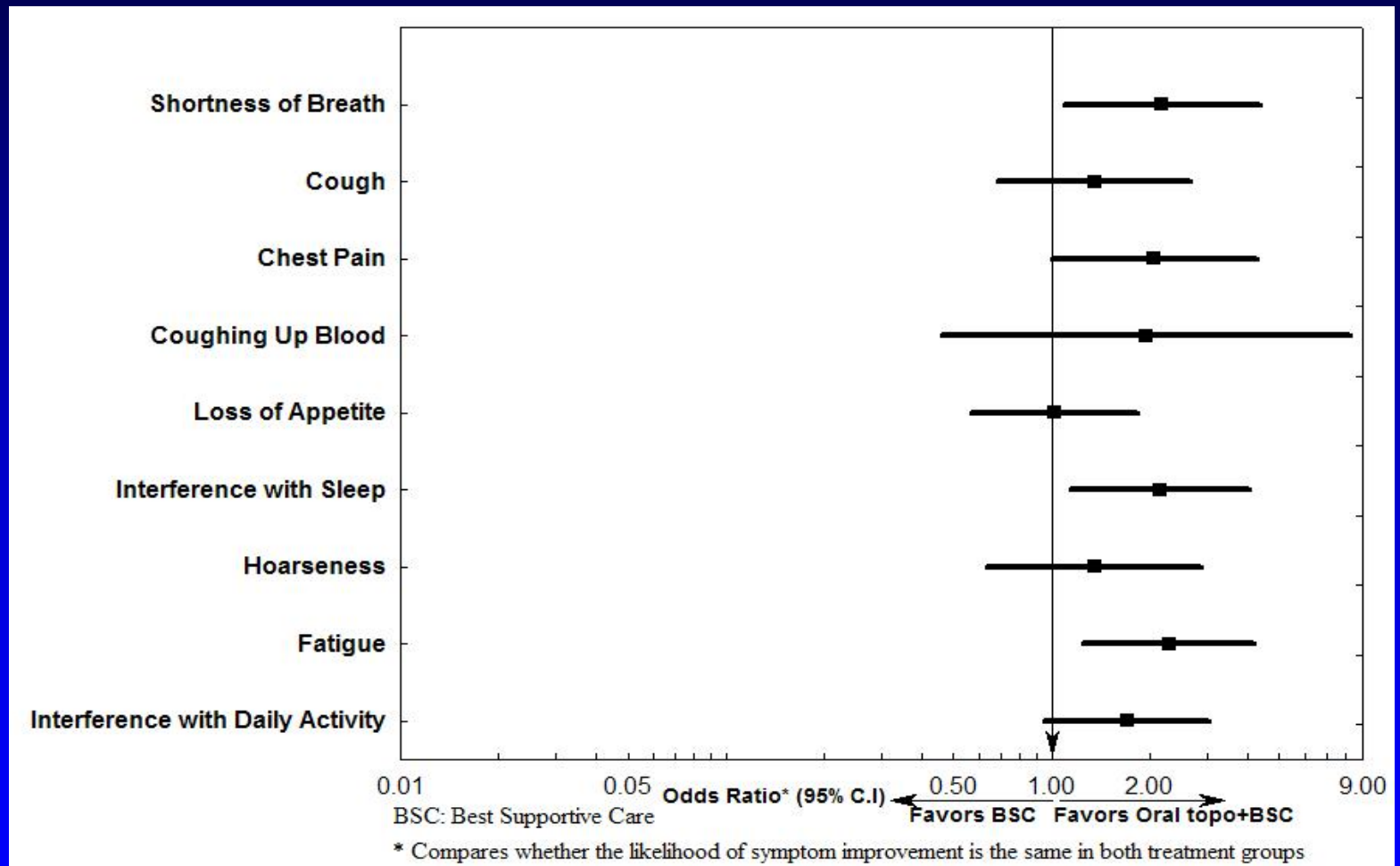
Study 478: Subgroup Analyses on Survival according to stratification factors



Study 478: Median survival by stratification factors



Study 478: Lung Cancer Symptoms



Clinical Efficacy of oral topotecan

- Study 478 is the first randomized study to demonstrate a survival advantage from chemotherapy for patients with relapsed SCLC (both sensitive and resistant)
 - The survival benefit was maintained across all prognostic subgroups
- The survival benefit of oral topotecan in Study 478 was consistent with the benefit seen in supporting studies 065 and 396; as well as that seen with IV topotecan
- In Study 478, patients randomized to the oral topotecan + BSC treatment arm showed a consistent and more favorable symptom benefit than patients who received BSC alone across all lung cancer symptoms

Treat J et al. Topotecan in the treatment of relapsed SCLC patients with poor Performance Status: Oncologist 2004; 173-181
a Huber RM et al. Proc.Am. Soc.Clin. Oncol.2000; 19:546a

- 17% ORR (3% CR a 14% PR)
- 14 % SD
- TTP 8,7 týdne
- střední doba přežití 16 týdnů pro PS 2, (PS 1 25.4 týdne, PS 0 36,3)

Zlepšení symptomů dušnosti, kašle, bolesti, anorexie, nespavosti, chraptu, únavy a aktivit denního života

Second line treatment of SCLC with Topotecan

Treatment strategy:

- Chemo-sensitive disease: re-treatment with first line chemotherapy or second line treatment with topotecan
- Chemo-refractory disease: second line treatment with topotecan
- Chemo-resistance disease: second line treatment with topotecan or clinical trials

Současná praktická doporučení

- Důkazy pro klinický benefit druhé linie léčby SCLC je omezený, selekce pacientů dle předchozí odpovědi na léčbu , DFS, PS a reziduální toxicity
- Nedostatek důkazů pro doporučení specifického léčebného režimu , DFS více jak 3 měsíce EP, CAV
- Topotecan IV X Oral u DFS více jak 45 dní původně reagující na 1. linii
- Není zřetelný standard CHT pro refrakterní chorobu (paclitaxel+carboplatina ?? ORR 73%)

Další režimy - 1

- Paclitaxel + carboplatina – RR 73 % v léčbě refrakterního SCLC

Groen HJM, Fokkema E, Biesma B, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J Clin Oncol* 1999;17:927–932.

- Irinotecan x topotecan RR 30% senzitivní choroba, 10% refrakterní choroba , irinotecan+cisplatina neprokázal superioritu proti PE
- Docetaxel v monoterapii RR 25%

Phase II Trial of Amrubicin for Treatment of Refractory or Relapsed Small-Cell Lung Cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301

Sayaka Onoda, Noriyuki Masuda, Takashi Seto, Kenji Eguchi, Yuichi Takiguchi, Hiroshi Isobe, Hiroaki Okamoto, Takashi Ogura, Akira Yokoyama, Nobuhiko Seki, Yoshiko Asaka-Amano, Masao Harada, Akihiro Tagawa, Hiroshi Kunikane, Masanori Yokoba, Kazutsugu Uematsu, Takayuki Kuriyama, Yumi Kuroiwa, and Koshiro Watanabe

VOLUME 24 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Další režimy - 2

- Amrubicin –synthetický 9-aminoanthracyclin, topoisomeráza inhibitor II, RR 50% jak u refrakterní tak senzitivní choroby v monoterapii (overall median survival time 11,2 měsíce, jednoleté přežití 44%
X vysoká toxicita – neutropenie G3/4 83-97%, FN 5-35%
- Amrubicin x topotecan trialý fáze III u senzitivní a refrakterní choroby
- Pemetrexed zklamal jak při 500 tak při 900 mg/m²
- Biologická léčba
 - signal-transduction inhibitors
 - inhibitory angiogeneze
 - induktory apoptozy a anti-bcl terapie
 - imunoterapie

ORR 68%, hlavní AE nechutenství, nausea a zvracení, medián přežití 12,8 měsíce

Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Thalidomide in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer After Response to Chemotherapy: An Intergroup Study FNCLCC cleo04–IFCT 00-01

Jean Louis Pujol, Jean Luc Breton, Radj Gervais, Marie-Laure Tanguy, Elisabeth Quoix, Philippe David, Henri Janicot, Virginie Westeel, Sabine Gamaroff, Jean Genève, and Dominique Maraninchi

VOLUME 25 • NUMBER 25 • SEPTEMBER 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

TABLE 3. Targeted Therapies Investigated in Small Cell Lung Cancer

Drug	Mechanism of Action	Stage of Development	Outcome
Farnesyl transferase inhibitors			
R115777 (Zamestra)	FT inhibitor	Phase II	Negative
Imatinib mesylate (Gleevec)	Small-molecule TKI of c-Kit, bcr-abl, PDGFR	Phase II	Negative
Gefitinib (Iressa)	Small-molecule TKI of EGFR	Phase II	Negative
CCI-779 (Temozolimus)	mTOR inhibitor	Phase II	Ongoing
Thalidomide	Immunomodulatory Antiangiogenic	Phase III	Survival benefit
ZD6474 (Zactima)	Small-molecule TKI of VEGFR and EGFR	Phase II	Ongoing
Bevacizumab (Avastin)	Monoclonal antibody against VEGF	Phase II	Ongoing
Matrix metalloproteinase inhibitors			
Marimastat	MMP inhibitor	Phase III	Negative
BAY 12-9566 (Tanomastat)	MMP inhibitor	Phase III	Negative
G3139 (Oblimersen)	Bcl-2 antisense oligonucleotide	Phase II	Ongoing
PS-341 (Bortezomib)	Proteasome inhibitor	Phase II	Ongoing
BEC2/BCG	Monoclonal antibody	Phase III	Negative
p53 vaccine	Dendritic cell vaccine	Phase II	Negative
BB-10901	Immunoconjugate of anti-CD56 antibody and DMI	Phase II	Ongoing

FT, farnesyl transferase; TKI, tyrosine kinase inhibitor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; MMP, matrix metalloproteinase; BCG, bacille Calmette-Guérin.

Soubor pacientů I./2005 – VIII/2007

- 47 nemocných, 18 (38%) žen, 29 (62%) mužů, věk 35-78 let
- 34% LD, 66% ED
- Relaps do 3 měsíců 49% nemocní, nad 3 měsíce 51% nemocných
- Celkem podaných cyklů 143, průměr 3/pac.
- Odložení cyklů o 1-2 týdny 41 x(29%), zrušení léčby 23(PD během CHT klinicky i objektivně)
- 12 x redukce dávky na 1,25mg/m²

Léčebný režim

- 1.5mg/m² D1-5 3W 30-ti minutová infúze

Hematologická toxicita

	stupeň I	stupeň II	stupeň III	stupeň IV
Anémie	6,40%	12,80%	19,10%	2,12%
Leukopenie	0%	2,12%	10,63%	8,50%
Trombocytopenie	6,40%	8,50%	21,30%	8,50%
Neutropenie	2,12%	6,40%	10,63%	3FB/6,4%

Léčebné odpovědi

- CR 0%
- PR 5/10,6%
- SD 9/19.1%
- PD 23/48.9%
- Neklasifikovatelní 10/21,4%
- 4 žijící pacienti

Závěr

- Dle našich zkušeností přípravek Hycamtin prokázal příznivý poměr přínosu a rizika
- Délka přežití nebyla hodnoceno
- Nevýhodou je délka režimu a cena, perorální forma není pro SCLC zatím registrována

Děkuji za pozornost