

Behandeling van leiomyosarcoom met gemcitabine/docetaxel

Effectiviteit en toxiciteit van gemcitabine/docetaxel als tweedelijns therapie bij patiënten met een gemetastaseerd leiomyosarcoom: ervaring van één centrum

Gemcitabine/docetaxel as second line treatment for leiomyosarcoma

Auteurs M. Emaus, S.C.S. Tromp van Driel, S. Rodenhuis en J.M. Kerst

Trefwoorden docetaxel, gemcitabine, leiomyosarcoom, oedeem, pulmonale toxiciteit

Key words docetaxel, gemcitabine, leiomyosarcoma, oedema, pulmonary toxicity

Samenvatting

Voor patiënten met een gemetastaseerd leiomyosarcoom zijn de therapeutische mogelijkheden beperkt. In 2002 werd de combinatie gemcitabine/docetaxel beschreven als eerste-/tweedelijnsbehandeling. De effectiviteit van deze behandeling was opvallend goed (totaal responspercentage 53% en progressievrije overleving 5,6 maanden), terwijl de toxiciteit gering was. Deze veelbelovende resultaten vormden de aanleiding om de behandeling te evalueren vanaf 2003 bij 13 opeenvolgende patiënten die in aanmerking kwamen voor tweedelijns therapie. Hoewel het responspercentage teleurstellend laag was, bleek de effectiviteit gemeten aan de progressievrije overleving goed. De longtoxiciteit en de incidentie van oedeem waren echter aanzienlijk.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:222-7)

Summary

Treatment options are limited for recurrent or advanced stage leiomyosarcoma. A phase II study published in 2002 described the efficacy of the combination gemcitabine and docetaxel. Favourable response rates have come to light (overall response rate 53% and progression free survival 5.6 months). The combination was well tolerated. We evaluated the efficacy and toxicity of gemcitabine/docetaxel retrospectively in a consecutive series of patients in a single center experience among patients with leiomyosarcoma. The overall response rate was relatively low, but the median time to progression –the principal endpoint for phase II trials in soft-tissue sarcomas– was 5.52 months. However, severe pulmonary toxicity and edema were commonly observed.

Inleiding

Het leiomyosarcoom is een relatief zeldzame wekedelentumor die met name uterien en retroperitoneaal voorkomt en in mindere mate in de ledematen. De aandoening wordt gekenmerkt door een zeer matige chemotherapiegevoeligheid. Eerstelijnschemotherapie bestaat uit doxorubicine-monotherapie. Wanneer hiervoor een contra-indicatie is, kan ifosfamidonotherapie worden gegeven. Hoewel de combinatie doxorubicine/ifosfamidonotherapie tot een hoger

responspercentage leidt, geeft deze behandeling geen aantoonbare overlevingswinst. Een standaard tweedelijnsbehandeling is niet voorhanden.^{1,2}

Er zijn aanwijzingen dat de combinatie gemcitabine/docetaxel effectief is, welke voornamelijk gebaseerd zijn op fase II-data van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) uit 2002.³ Er werden in deze studie 34 patiënten (deels eerstelijns- en deels tweedelijnsbehandeling) geïncludeerd. Deze combinatiebehandeling leidde tot een opvallend hoge

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken (n=13).

Karakteristieken	Waarde
Mediane leeftijd in jaren (spreiding)	58 (40-77)
Man/vrouw	6/7
Reeds behandeld met doxorubicine/ifosfamide	12/13 (92%)
Reeds radiotherapie gehad	5/13 (38%)
Leiomyosaroom van de uterus	1/13 (8%)
WHO-performancestatus (verhouding 0/1)	5/8

respons (53%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 35-70%), met name bij het uteriene leiomyosaroom. De bijwerkingen waren beperkt, met een geringe hematologische toxiciteit.

Studiebeschrijving

De opvallende bevinding vormde de aanleiding om deze combinatietherapie in het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) te evalueren als tweedelijns therapie voor deze patiëntengroep. Dertien opeenvolgende patiënten met een gemetastaseerd leiomyosaroom (zie *Tabel 1*) die in aanmerking kwamen voor tweedelijns therapie zijn sinds 2003 behandeld volgens het beschreven therapieschema. Gemcitabine werd gegeven op dag 1 en dag 8 in een dosering van 900 mg/m² via een 90 minuten durend infusie en docetaxel op dag 8 in een dosering van 100 mg/m². Inclusief groeifactorondersteuning bedroeg de cyclusduur 21 dagen. Op dag 7-9 kregen patiënten dexamethason in verband met de docetaxeltoediening. Responsevaluatie vond plaats na 2, 4 en 6 cycli en na beëindiging van de behandeling tot aan progressie, gebruikmakend van de RECIST-criteria.⁴ De toxiciteit werd geëvalueerd met behulp van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Patiëntenkarakteristieken

Alle patiënten hadden een intermediair of hooggradig leiomyosaroom. Vijf patiënten hadden uitsluitend longmetastasen, 5 andere patiënten hadden metastasen op meerder lokalisaties, en bij 3 patiënten was sprake van een irresectabele tumor dan wel een

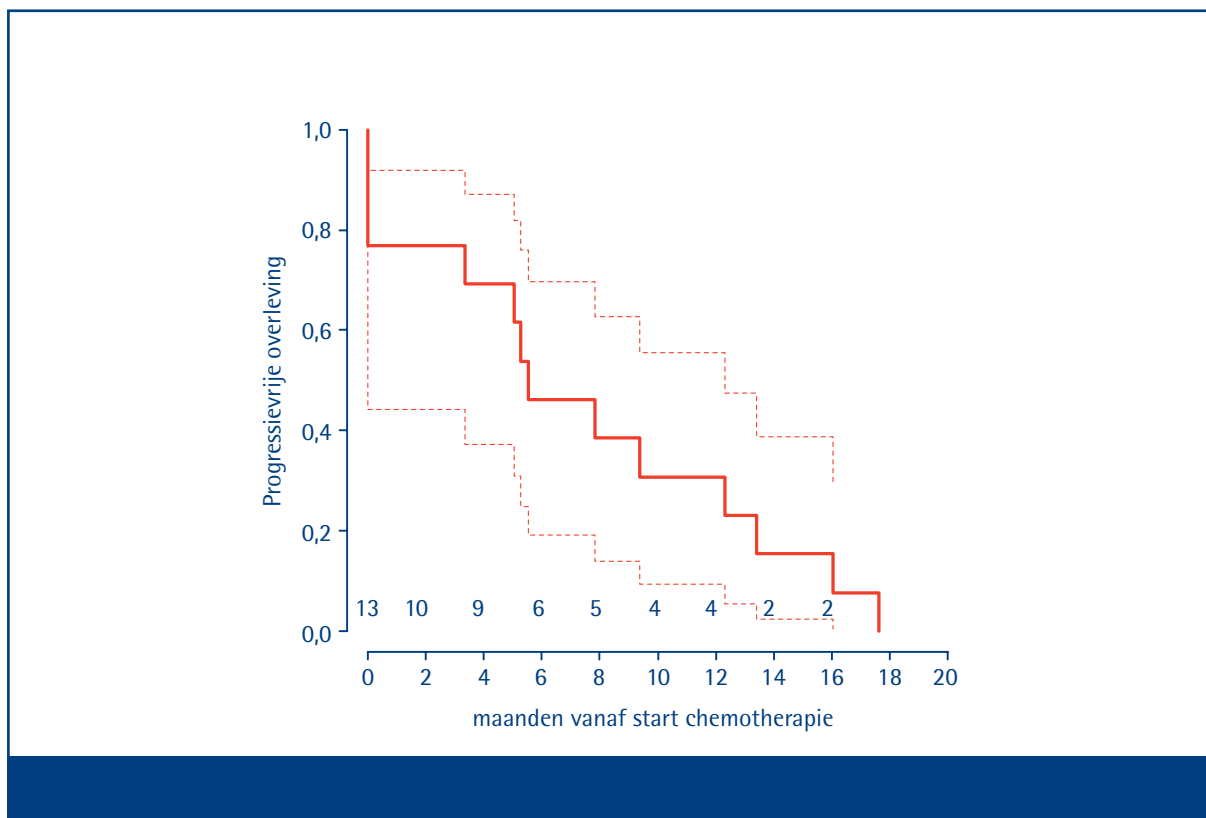
recidieftumor. De overige patiëntenkarakteristieken staan vermeld in *Tabel 1* en *2*.

Effectiviteit

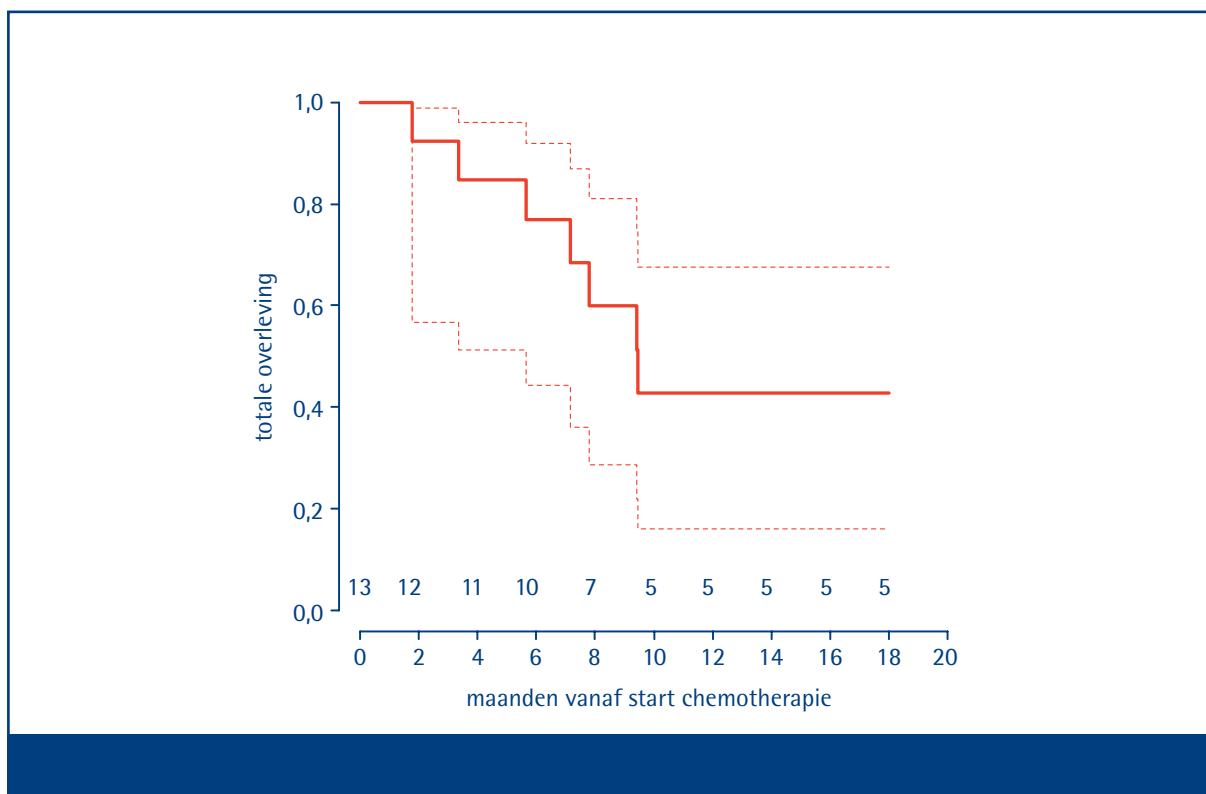
De behandeling van 13 patiënten met de combinatie gemcitabine/docetaxel toonde de volgende resultaten. Geen van de patiënten bereikte een complete remissie en er was slechts 1 patiënt die een partiële respons vertoonde volgens de RECIST-criteria (totale responspercentage ('overall response rate', ORR) 7,7%; 95%-BI: 0,2-36%). De mediane progressievrije overleving ('progression-free survival', PFS) bedroeg 5,52 maanden (95%-BI: 0,00-12,32; zie *Figuur 1*, pagina 224). De mediane totale overleving ('overall survival', OS) was 9,46 maanden (95%-BI: 5,65-39,13; zie *Figuur 2*, op pagina 224).

Tabel 2. Primaire lokalisatie van het leiomyosaroom (n=13).

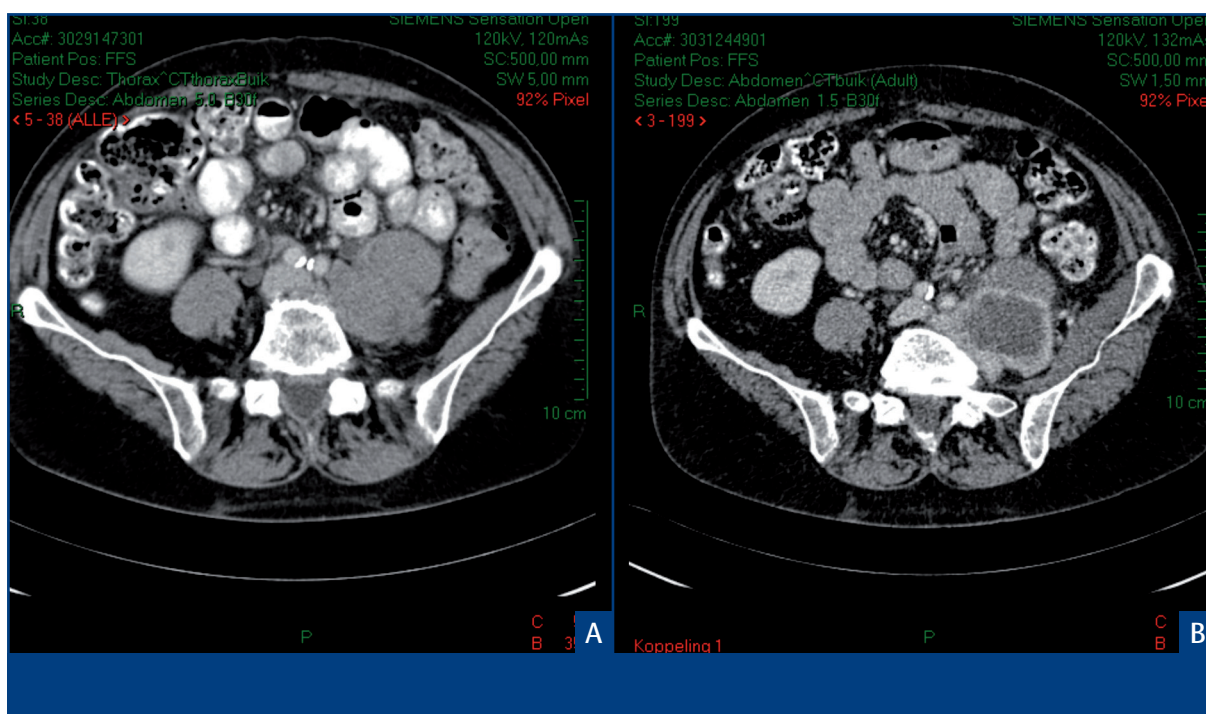
Primaire lokalisatie	Frequentie
Bekken (uterien)	5 (1)
Extremiteit	
bovenste + schouder	2
onderste + heup	1
Hoofd/hals	1
Abdomen	1
(Retro)peritoneaal	1
Onbekend	2



Figuur 1. Progressievrije overleving van patiënten met een leiomyosaroom die behandeld zijn met gemcitabine/docetaxel (n=13).



Figuur 2. Totale overleving van patiënten met een leiomyosaroom die behandeld zijn met gemcitabine/docetaxel (n=13).



Figuur 3. A. CT-scan van een patiënt met een leiomyosaroom rond de linker arteria iliaca voor de start van de chemotherapie en B. na 2 cycli, waarop een forse centrale necrose van de tumor zichtbaar is.

Om de anti-tumoreffectiviteit van de behandeling van wekedelentumoren te kunnen evalueren, heeft de EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group progressievrije percentages ('progression-free rates', PFR) gepubliceerd op 3 en 6 maanden voor actieve middelen in de eerste- en tweedelijnsbehandeling van wekedelensarcomen.⁵ Zo wordt voor de tweedelijnsbehandeling een progressievrije overleving op 6 maanden van minimaal 14% gehanteerd. In die

context kan de tweedelijnsbehandeling met gemcitabine/docetaxel met een PFR van 46% op 6 maanden als effectief worden beschouwd. Dit resultaat is in overeenstemming met de eerder gepubliceerde fase II-data.³ Ook anthracycline-refractaire patiënten tonen een vergelijkbaar goede PFS. In vergelijking met de MSKCC-data waren er echter opvallende verschillen in de respons en overleving. In de hier beschreven serie was de ORR laag, maar was bij 4

Tabel 3. Bijwerkingen gedurende de behandeling (n=13).

	Graad 3		Graad 4		Graad 5	
	n	%	n	%	n	%
Toxiciteit						
Neutropenie	1	8				
Anemie	1	8	1	8		
Dyspneu	1	8				
Oedeem	2	15				
Vasovagale collaps	1	8				
Koorts	1	8				
Longtoxiciteit	2	15			1	8

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De combinatie gemcitabine/docetaxel is effectief als tweedelijns therapie bij patiënten met een gemetastaseerd leiomyosaroom. Bij fitte patiënten is het te overwegen met dit schema te behandelen.
2. Gedurende de behandeling moet de clinicus alert zijn op met name pulmonale klachten en oedeemvorming bij de patiënt.

patiënten bij beeldvorming centrale necrotisering van de tumor zichtbaar (zie *Figuur 3*, pagina 225). Dit indirecte teken van effectiviteit komt niet tot uiting in de objectieve responsbepaling volgens de RECIST-criteria.

De verschillen in OS zijn meest waarschijnlijk een gevolg van een verschil in samenstelling van de studie-groep. Allereerst bestond de MSKCC-studiegroep voor de helft uit patiënten met eerstelijns therapie (met potentieel langere OS onder invloed van nadien gegeven therapieën) terwijl deze serie overwegend uit patiënten met een tweedelijns behandeling bestond (zie *Tabel 1*, pagina 223). Verder bestond de MSKCC-groep voor 85% uit patiënten met een uterine sarcoom in vergelijking met 8% in deze serie (zie *Tabel 2*, pagina 223). In hoeverre het uterine subtype in respons afwijkt van de overige subtypen, is op grond van deze getallen niet te beoordelen.

Toxiciteit

In *Tabel 3*, pagina 225 wordt de toxiciteit van de combinatie-behandeling getoond. De graad 3/4 hematologische toxiciteit, die frequent werd gerapporteerd in de MSKCC-studie, was beperkt. De longtoxiciteit en oedeemvorming waren echter klinisch relevant. Longtoxiciteit graad 3 werd gezien bij 2 patiënten en graad 5 bij 1 patiënt, hetgeen inhoudt dat deze laatste patiënt aan de gevolgen van de bijwerking is overleden.⁶ De exacte pathogenese van deze toxiciteit is onbekend. Mogelijk is er een gemcitabine-geïnduceerde cytokineafgifte, die de longtoxiciteit van docetaxel veroorzaakt. Evenwel kan het zijn dat docetaxel de gemcitabine-geïnduceerde cytokineafgifte juist stimuleert. Hierbij vormen patiënten die in het verleden thoracale radiotherapie hebben ondergaan, een risicogroep.⁷ In deze studie is 1 patiënt met longtoxiciteit (graad 3) in het verleden in de linker supraclaviculaire regio bestraald. Gezien de ernst van deze complicatie is

het raadzaam om bij patiënten met een klinische verdenking op longtoxiciteit, de behandeling terstond te staken en nadere diagnostiek te verrichten en bij een reële verdenking te starten met steroïden. Een tweede belangrijke toxiciteit was de oedeemvorming. Drie patiënten vertoonden graad 2-toxiciteit en 2 patiënten graad 3-toxiciteit. Gezien de relatieve therapieresistentie vormt een graad 2-oedeemvorming mogelijk reeds een indicatie om de behandeling met docetaxel te onderbreken. In hoeverre het zinvol is om de behandeling voort te zetten met gemcitabine-monotherapie is onduidelijk. Gemcitabine wordt immers beschouwd als een inactief middel bij het wekedelensarcoom.

Conclusie

Deze singlecenter-experiencestudie bevestigt de effectiviteit van de combinatie gemcitabine/docetaxel als tweedelijns therapie bij patiënten met een gemetastaseerd leiomyosaroom, en tevens bij patiënten met anthracycline-refractaire ziekte. De clinicus moet echter alert zijn op met name pulmonale klachten en oedeemvorming. Longtoxiciteit is een potentieel dodelijk verlopende complicatie van deze combinatie-therapie. Vergelijkend onderzoek zal de plaats van deze behandeling moeten bepalen in de eerste- of tweedelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd leiomyosaroom.

Wij danken dhr. dr. ir. H. van Tinteren voor zijn hulp bij de statistische bewerking.

Referenties

1. Sleijfer S, Verweij J. Nieuwe ontwikkelingen in de mediacamenteuze behandeling van wekedelensarcomen bij volwassenen. *Ned Tijdschr Oncol* 2008;5:90-7.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;353:701-11.

3. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-31.
4. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
5. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielson OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;543-9.
6. Veltkamp SA, Meerum Terwogt JM, Van den Heuvel MM, Van Boven HH, Schellens JH, Rodenhuis S. Severe pulmonary toxicity in patients with leiomyosarcoma after treatment with gemcitabine and docetaxel. *Invest New Drugs* 2007; 25:279-81.
7. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, Slimack N, Lyons EA, Raisch DW, et al. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: findings from the RADAR project. *Cancer* 2006;106:2051-7.

Ontvangen 17 juni 2009, geaccepteerd 17 juli 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. M.J. Emaus, co-assistent
Mw. drs. S.C.S. Tromp-van Driel, internist i.o.
Dhr. prof. dr. S. Rodenhuis, internist
Dhr. dr. J.M. Kerst, internist

Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afdeling Medische Oncologische Disciplines
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Tel.: 020 5122951
E-mailadres: j.kerst@nki.nl

Correspondentie graag richten aan dr. J.M. Kerst.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.