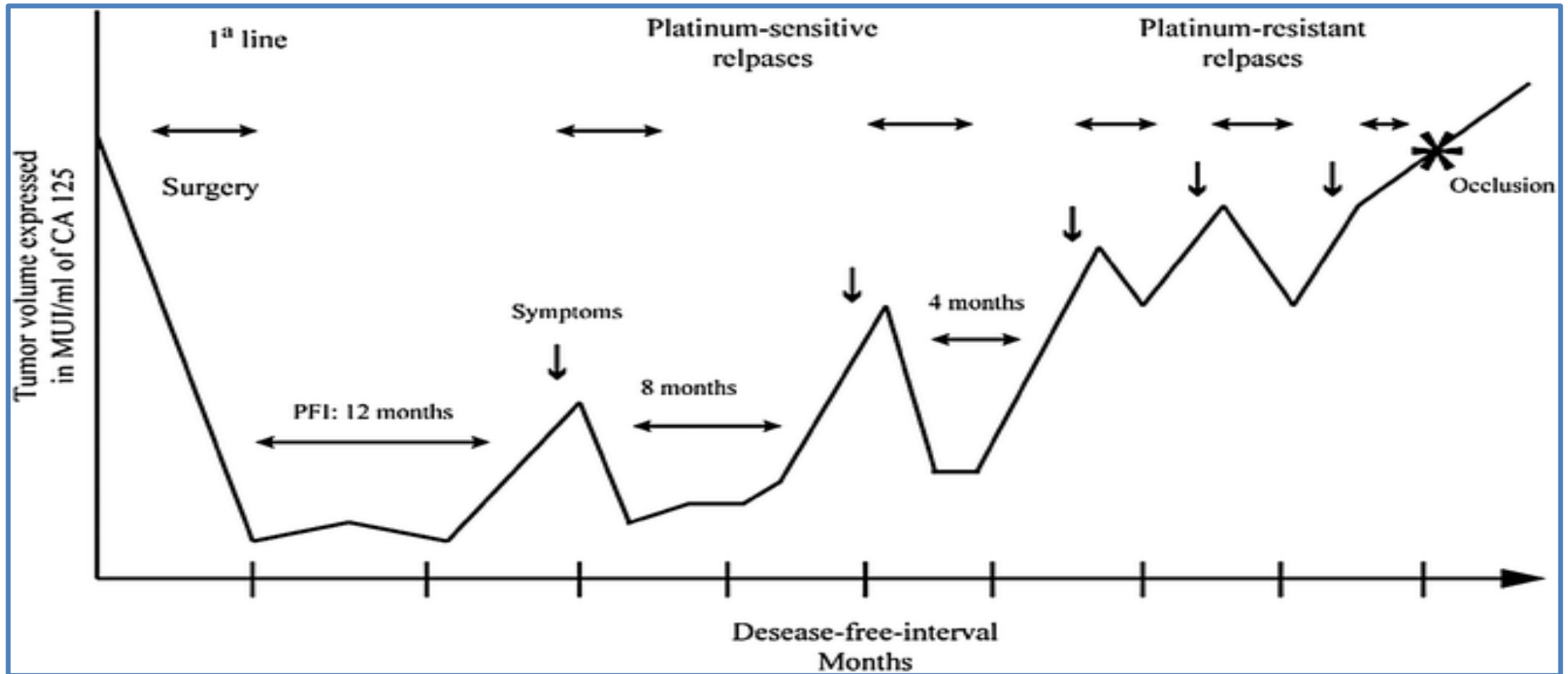


# **PLATINUM REFRACTORY OVARIAN CANCER CHEMOTHERAPY**

**Dr E. Nilüfer Güler**  
**1<sup>st</sup> International and 16<sup>th</sup> National**  
**Gynecologic Oncology Congress**  
**23 November 2018**

# Over Kanseri

- %25 platin dirençli
- Sonunda tüm hastalarda platin dirençli hastalık gelişmektedir

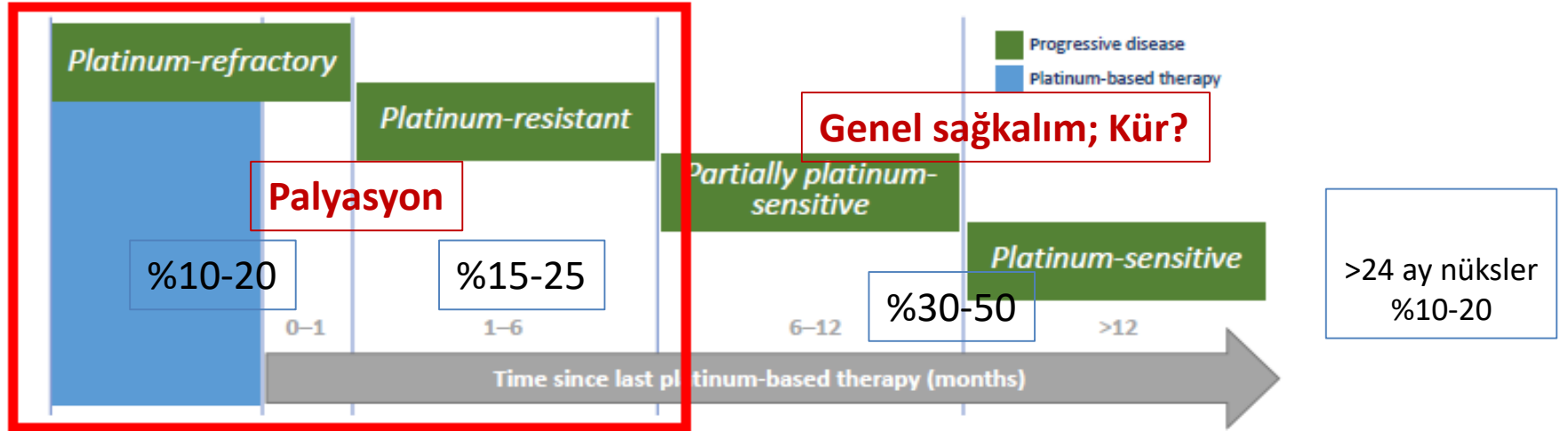


# EOK/ Platin Duyarlılığının Tanımı

## Hasta Tanımı

**Başlangıç zamanı**: Son KT uygulama tarihi (sisplatin veya karboplatin)

**Bitiş tarihi**: Nüksün saptandığı tarih



# Platin Dirençli Nüks EOK

Drug	Response rate	Main toxicity
Pegylated liposomal doxorubicin	20%	Hand-foot syndrome, mucositis
Topotecan	6 - 20%	Hematologic, alopecia
Gemcitabine	9 - 16%	Hematologic
Paclitaxel	13 - 17%	Neurotoxicity, alopecia
Docetaxel	23%	Hematologic
Trabectedin	6%	Hematologic
Vinorelbine	3 - 21%	Neutropenia
Ifosfamide	12%	Hematologic, central nervous toxicity
Etoposide	27%	Neutropenia
Pemetrexed	9 - 21%	Neutropenia, asthenia

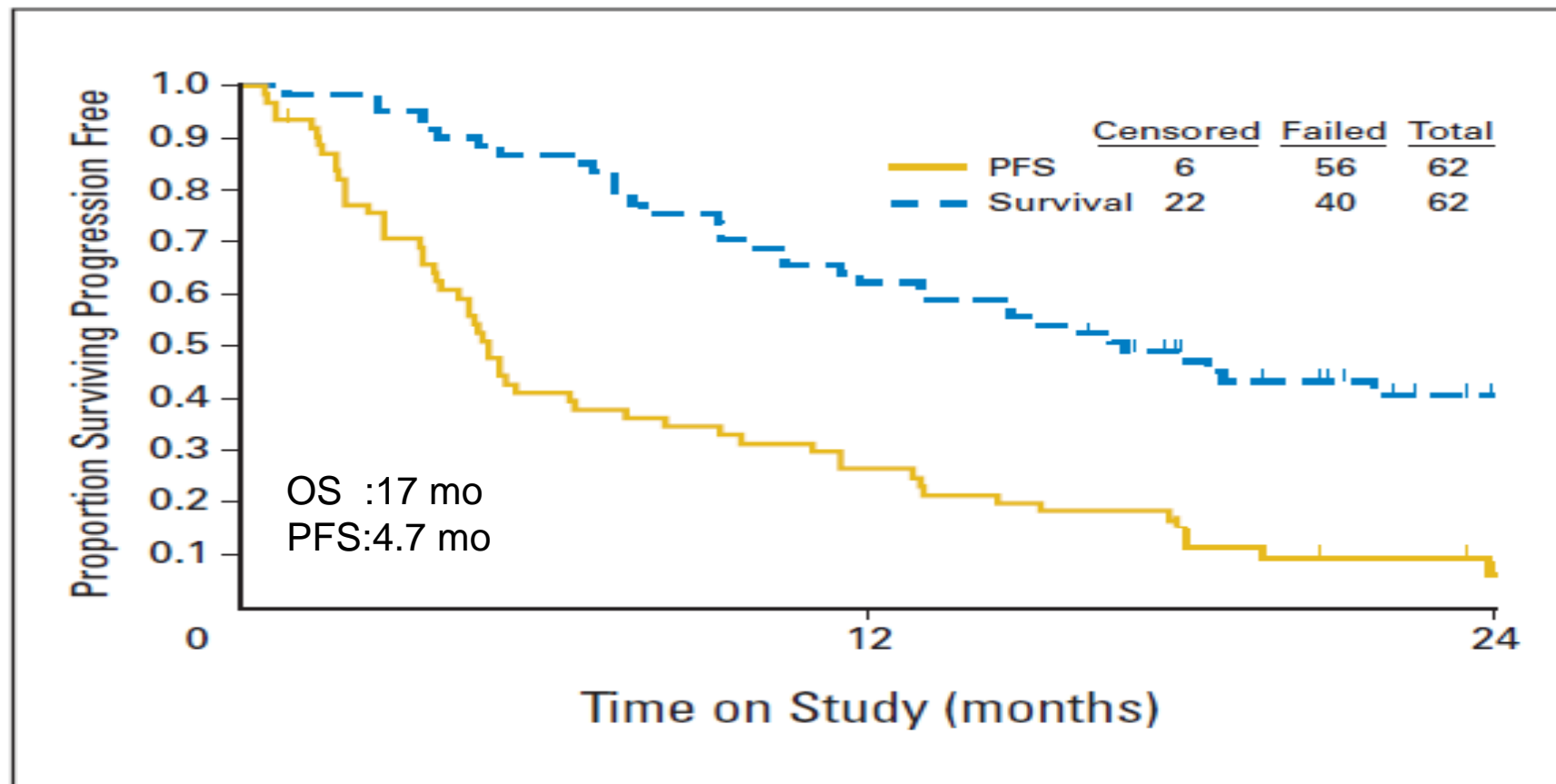
**Table 2.** Response rate and toxicity for platinum-resistant disease

# Nüks Epitelyal Over Kanseri Bevacizumab Çalışmaları

	<b>Cannistra ASCO (N = 44)</b>	<b>GOG 170-D (N = 63)</b>	<b>NCI 5789 (N = 29)</b>
Study treatment	15 mg/kg q 3 wks	15 mg/kg q 3 wks	10 mg/kg q 2 wks + CTX
Prior treatment setting	DDP resistant, refractory ≤ 3 CTS	42 % DDP sensitive ≤ 2 CTS	42 % DDP sensitive ≤ 2 CTS
<b>ORR</b> <b>6-mos PFS</b>	<b>16 %</b> <b>27.4 %</b>	<b>18 %</b> <b>39 %</b>	<b>28 %</b> <b>57 %</b>
<b>GI</b>	<b>5 (11%)</b>	<b>2 (3%)</b>	<b>0</b>

# Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study

Robert A. Burger, Michael W. Sill, Bradley J. Monk, Benjamin E. Greer, and Joel I. Sorosky



**Fig 1.** Kaplan-Meier plots demonstrating overall and progression-free survival (PFS) for the 62 patients in the study population.

# Platin Dirençli Nüks EOK-Randomize Çalışmalar

Author, year	Drugs	Patients	RR	PFS	OS
ten Bokkel Huinink W, 2004	Topotecan vs. Paclitaxel	n = 226	13.1% vs. 6.7%**	23.1 vs. 14 w* 23.1 vs. 14 w*	28.4 vs. 39.7 w**
O'Byrne KJ, 2002	Paclitaxel vs. PLD	n = 214	22.4% vs. 17.8%*	22.4 vs. 21.7 w*	56.1 vs. 45.7 w*
Gordon AN, 2004	PLD vs. Topotecan	n = 474	12.3% vs. 6.5%**	9.1 vs. 13.6 w**	35.6 vs. 41.3 w**
Mutch DG, 2007	Gemcitabine vs. PLD	n = 195	9.2% vs. 11.7%**	3.6 vs. 3.1 m**	12.7 vs. 13.5 m**
Ferrandina G, 2008	Gemcitabine vs. PLD	n = 153	29% vs. 16%*	20 vs. 16 w*	51 vs. 56 w*

\*Data from the whole group

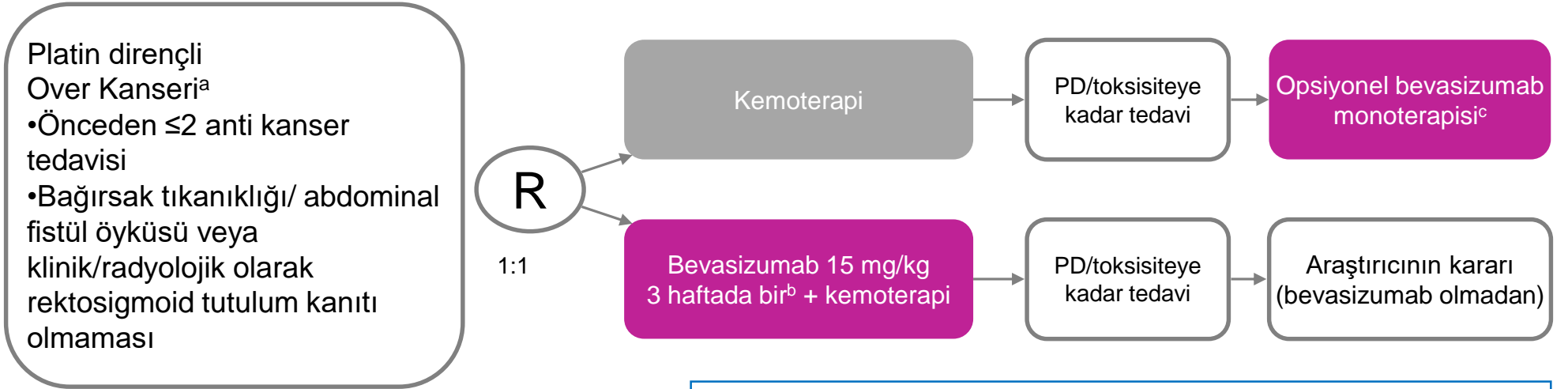
\*\*Data from platinum-resistant patients

Abbreviations: RR: response rate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival, PLD: pegylated liposomal doxorubicin, w: weeks, m: months.

**Table 4.** Main phase III clinical trials including platinum-resistant relapsed ovarian cancer

<b>AURELIA Trial</b>	<b>CT vs CT+Beva</b>	<b>n= 361</b>	<b>11.8% vs 27.3%</b> <b>p.001</b>	<b>3,4 vs 6.7 mo</b> <b>p&lt;.001</b>	<b>13.3 vs 16.6 mo</b> <b>p&lt;.174</b>
----------------------	----------------------	---------------	---------------------------------------	--	--

# AURELIA: Çalışma Tasarımı



## Tabakalandırma faktörleri

- Seçilen kemoterapi
- Önceki antianjiyojenik tedavi
- Tedavisiz interval (önceki platinden itibaren sonraki PD'ye kadar <3 aya karşılık 3-6 ay)

## Kemoterapi seçenekleri (araştırcının kararı):

- **Paklitaksel**
  - 80 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8, 15 ve 22. günlerde, 4 haftada bir
- **Topotekan**
  - 4 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günlerde, 4 haftada bir (veya 1.25 mg/m<sup>2</sup>, 1-5. günler, 3 haftada bir)
- **PLD 40 mg/m<sup>2</sup>,**
  - 1. gün, 4 haftada bir

PD= Progresif Hastalık; <sup>a</sup>Epitelyal over, primer peritoneal ya da fallop tüpü kanseri;

<sup>b</sup>10 mg/kg 2 haftada bir; veya <sup>c</sup>15 mg/kg 3 haftada bir, progresyon ile ilgili net kanıt olduğunda izin verilmiştir



# Platin Dirençli Nüks EOK/ AURELIA Çalışması

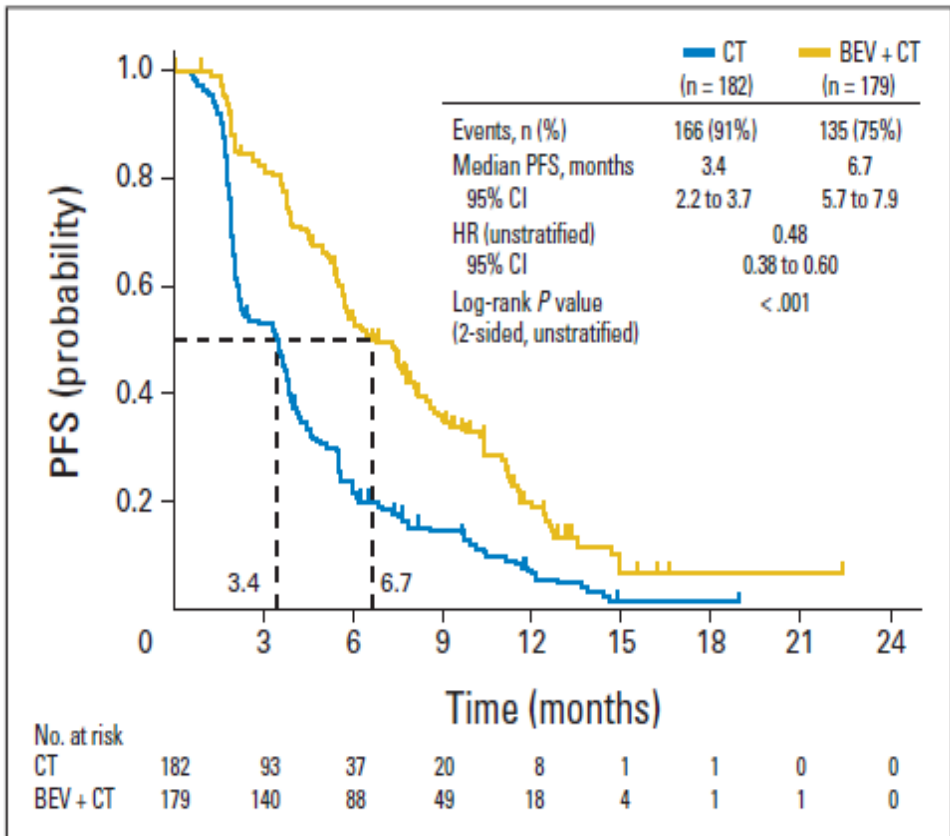


Fig 2. Progression-free survival (PFS). BEV, bevacizumab; CT, chemotherapy; HR, hazard ratio.

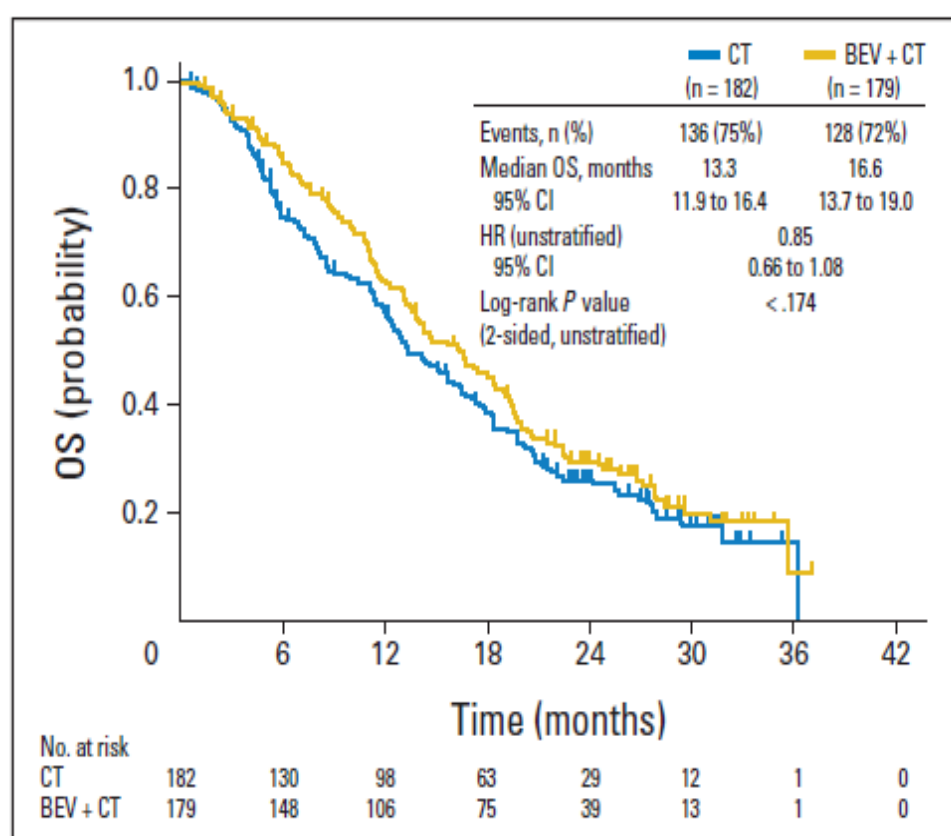


Fig 3. Overall survival (OS). BEV, bevacizumab; CT, chemotherapy; HR, hazard ratio.

Asitli hastalarda parasentez ihtiyacı ; %17 vs %2

# PARP İnhibitörleri-Özet-Endikasyonlar

	Olaparib <sup>[1]</sup>	Niraparib <sup>[2]</sup>	Rucaparib <sup>[3]</sup>
FDA onay tarihi	Aralık 2014, Ağustos 2017*	Mart 2017	Aralık 2016, Nisan 2018*
Son endikasyonlar	<p>*Platin tedavisinden sonra PR veya CR elde edilen nüks hastalıkta idame tedavisi</p> <hr/> <p><b>≥ 3 tedavi almış gBRCA+ hastalar</b></p>	<p>Platin tedavisinden sonra PR veya CR elde edilen nüks hastalıkta idame tedavisi</p>	<p>*Platin tedavisinden sonra PR veya CR elde edilen nüks hastalıkta idame tedavisi</p> <hr/> <p><b>≥ 2 tedavi almış, somatik veya gBRCA+ hastalar</b></p>
Doz ve şema	300 mg (iki 150-mg tablet), PO günde 2 kez	300 mg (üç 100-mg kapsül) PO günde 1 kez	600 mg (iki 300-mg tablet) PO günde 2 kez
Güvenlik	<p>MDS/AML %2</p> <p>Pneumoni, ölümcül vakalar dahil, &lt; %1</p>	<p>Trombositopeni (%61; %29 grade ≥ 3)</p> <p>Nötropeni (%30%; %20 grade ≥ 3)</p> <p>Hipertansiyon (%20%; %9 grade ≥ 3)</p>	<p>AST/ALT de yükselme (%75; 5%-%13 grade ≥ 3)</p> <p>Dysgeusia (%39)</p>
En sık görülen yan etkiler halsizlik (%60-%80); GI semptomlar: bulantı (%65-%75), kusma(%35-%45), ishal (%20-% 35), ağrı (%30-%40); ve anemi (%35-%50)			

1. Olaparib [package insert]. 2017. 2. Niraparib [package insert]. 2017.

3. Rucaparib [package insert]. 2017.

# Platin Dirençli Nüks EOK-Kemoterapi

- Yanıt oranı yaklaşık %15; PS 3-4 ay
- Kombine kemoterapinin avantajı yok, toksik
- Ardışık tek ajan tedavisi önerilen tedavi yaklaşımıdır (I, A).
- KT (LPD, Topotecan, haftalık Paclitaxel) +/- Bevacicisumab
- Olaparib ve rucaparib
- Bevacizumab tek ajan olarak ta etkili bir seçenektir

ESMO 2013; Ann Oncol 2013;24:24-32  
NCCN v.2,2018;  
Curr Oncol 2017;24:540-46

# Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist)

Kristina Lindemann<sup>\*,1,2,3</sup>, Emma Gibbs<sup>4</sup>, Elisabeth Åvall-Lundqvist<sup>5,6</sup>, Rene dePont Christensen<sup>7</sup>, Kathrine Woie<sup>8</sup>, Marten Kalling<sup>9</sup>, Annika Auranen<sup>10</sup>, Seija Grenman<sup>11,12</sup>, Thomas Hoegberg<sup>13</sup>, Per Rosenberg<sup>14</sup>, Tone Skeie-Jensen<sup>1</sup>, Elisabet Hjerpe<sup>7</sup>, Anne Dørum<sup>1</sup>, Val Gebski<sup>4</sup> and Gunnar Kristensen<sup>1,15</sup>

OC, PP, FTC resistant to treatment with platinum and a taxane (q3w):

- 1) progression during or <6 months
- 2) stable disease after six courses of chemotherapy
- 3) Doubling of CA125 to at least 70 IU/ml within 3 months

after end of treatment for primary disease or relapse

ECOG ≤ 2

**N=238**

Arm A

Paclitaxel weekly 80mg/m<sup>2</sup>  
PLD 40mg/m<sup>2</sup>

2:1 randomisation

Arm B

Tamoxifen 40mg daily

Primary endpoint: **HRQoL**  
Secondary endpoints: PFS by RECIST, OS

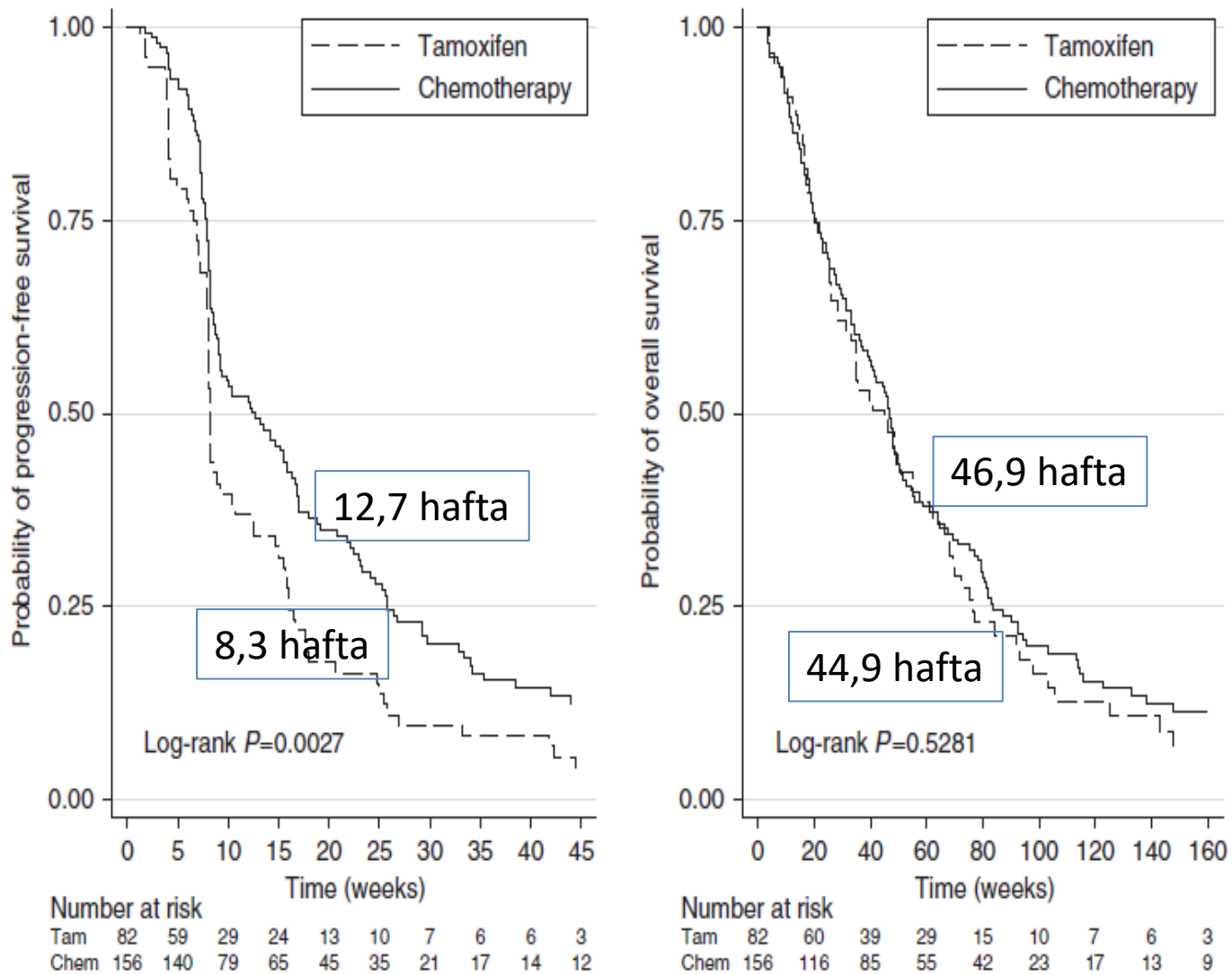


Figure 2. Kaplan–Meier estimates of progression-free and OS according to treatment arm.

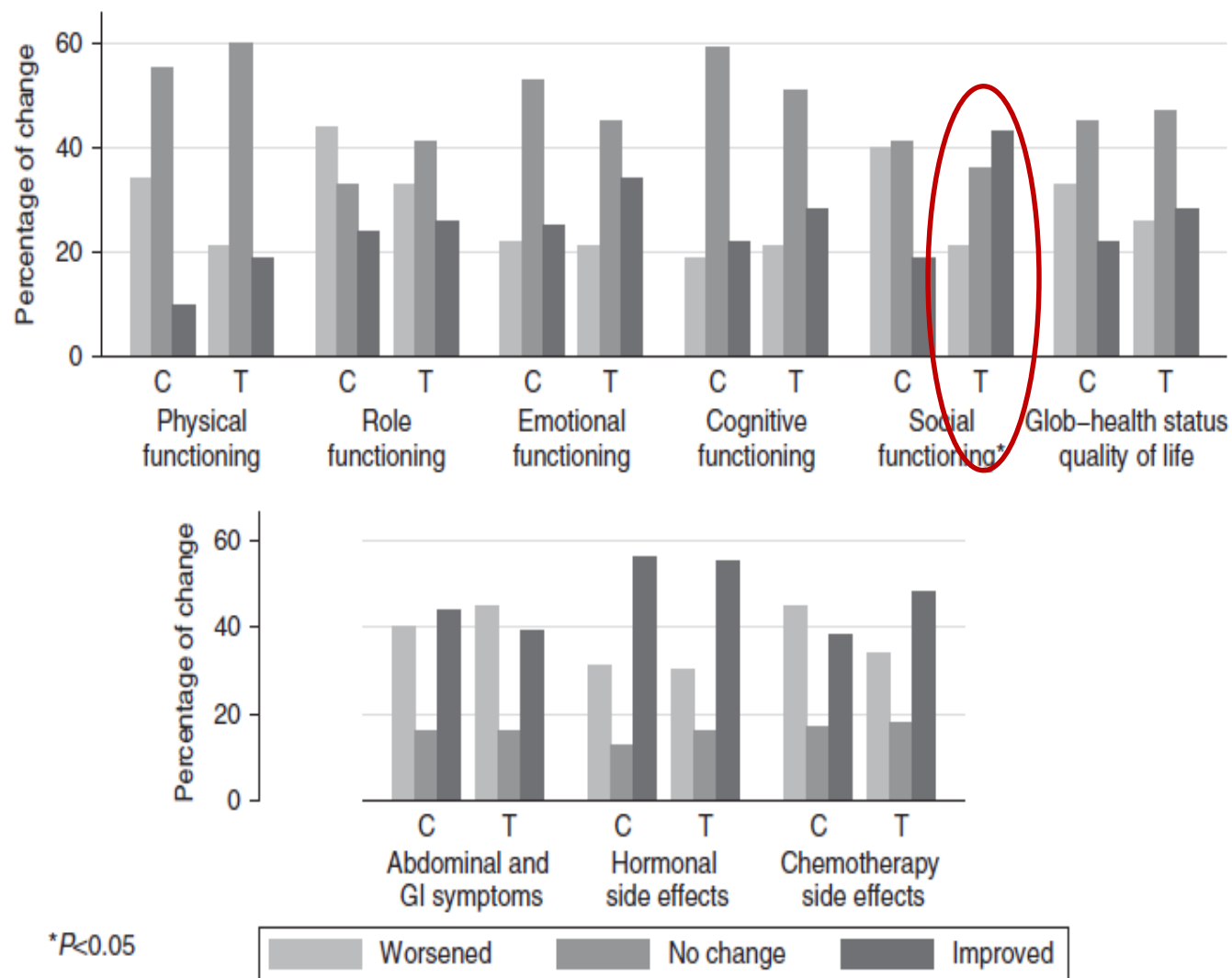
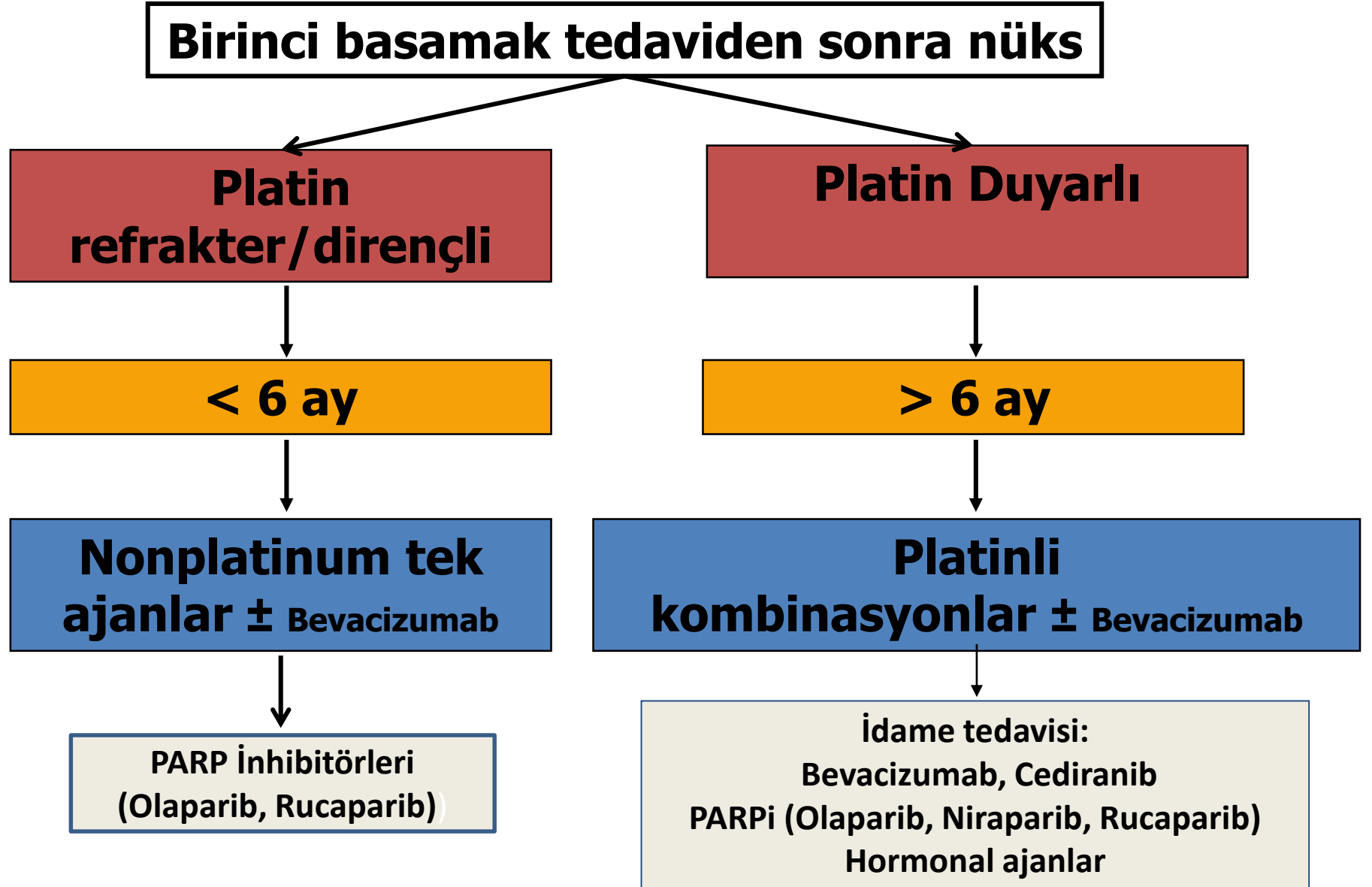


Figure 4. HQOL response proportions at 8 weeks (15% cutoff).

# Nüks EOK/ Yeni Tedavi Yaklaşımı



# SONUÇ

- Platin dirençli hastalıkta **ardışık tek ajan kemoterapi** kullanılması tercih edilmelidir (I,A). YO: %12-32; GS: 8+ ay
- **Her hastada BRCA testi ve ER-PR testleri istenmelidir.**
- Çok sayıda yeni ajanın çalışmaları devam etmektedir.
- ***Hastalar tedavi planlanması aşamasında bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve klinik çalışmalara katılmaya özendirilmelidir.***
- **EOK kronik bir hastalıktır.** Hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve her aşamada **yaşam kalitesinin** maksimumda tutulabilmesi hedeflenmelidir.



**Teşekkür ederim**

