

Inhibitory topoizomerazy I – analogi alkaloidu kamptotecyny, stanowią unikalną grupę leków przeciwnowotworowych, wykazujących dużą aktywność w odniesieniu do różnego rodzaju nowotworów, przy akceptowalnych objawach niepożądanych. Leki te charakteryzują się niepowtarzalnym mechanizmem działania, polegającym na hamowaniu aktywności topoizomerazy I poprzez stabilizację tzw. kompleksu rozszczepiającego, co powoduje letalne uszkodzenie materiału genetycznego. W badaniach doświadczalnych wykazano wyjątkową aktywność półsyntetycznych analogów kamptotecyny – irinotekanu (CPT-11) i topotekanu (TPT) w odniesieniu do raka jelita grubego, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, a także raków: szyjki macicy, jajnika, piersi, przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, nerki oraz głowy i szyi. Na podstawie wyników badań III fazy stosowanie irinotekanu u pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego, zostało uznane za leczenie standardowe pierwszego, jak również i drugiego rzutu (po niepowodzeniach lub w przypadkach opornych na chemioterapię pierwszego rzutu). Coraz większe nadzieje na poprawę wyników leczenia wiąże się też ze stosowaniem inhibitorów topoizomerazy I w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. W randomizowanym badaniu III fazy stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie średniego przeżycia w grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymali CPT-11 w porównaniu z grupą leczoną standardowo. Topotekan wykazywał wysoką aktywność w leczeniu zaawansowanego i nawrotowego raka jajnika. Dotyczyło to zarówno przypadków wrażliwych, jak i opornych na cisplatinę. Wykazano także aktywność TPT w raku przełyku, szyjki macicy, drobnokomórkowym raku płuca, raku jelita grubego, trzust-

Inhibitory topoizomerazy I – unikalna grupa leków przeciwnowotworowych

*Topoisomerase I inhibitors – a unique class
of antineoplastic agents*

Joanna Omyła-Staszewska, Andrzej Deptała

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Inhibitory topoizomerazy I (Topo1-Inh) stanowią unikalną grupę cytostatyków, wykazujących dużą aktywność w odniesieniu do różnego rodzaju nowotworów. Już w roku 1958 w obszernym programie badawczym, kierowanym przez Narodowy Instytut Raka, stwierdzono aktywność przeciwnowotworową ekstraktu z *Camptotheca acuminata*, drzewa uprawianego w Chinach [1]. Dalsze badania doprowadziły do wyizolowania kamptotecyny (CPT) i stwierdzenia jej aktywności przeciwnowotworowej [2], a następnie zsyntetyzowania analogów CPT. Punktem uchwytu działania kamptotecyny i jej pochodnych jest topoizomeraza I.

Topoizomerazy (Topo) są grupą homodimerycznych enzymów chromosomalnych odgrywających zasadniczą rolę w utrzymaniu fizjologicznej funkcji DNA. Enzymy te katalizują proces relaksacji cząsteczek DNA z chromosomów przez spowodowanie okresowo powtarzających się tzw. pęknięć, przerw (ang. *nicks in DNA*) w jednej lub dwóch niciach DNA, co ma wpływ na prawidłowy proces replikacji i transkrypcji [3–5].

Topoizomeraza I (Topo1) powoduje wytworzenie pęknięć w jednej nici DNA, co umożliwia połączenie enzymu z tą nicią i rozpoczęcie relaksacji chromosomalnego DNA. Powstaje kompleks nić DNA + Topo1, zwany kompleksem rozszczepialnym. Następnie nietknięta nić DNA *przechodzi* przez powstałe pęknięcie, umożliwiając rozplecenie skręconej fizjologicznie nici. W ostatnim etapie procesu katalizowanego przez Topo1 następuje odtworzenie wiązań DNA na drodze ponownej ligacji oraz odłączenie topoizomerazy od miejsca wiązania z DNA [6, 7].

Lista półsyntetycznych analogów kamptotecyny jest obecnie dość długa i obejmuje 2 najwcześniej zsyntetyzowane – irinotekan (CPT-11) i topotekan (TPT) oraz kilka nowszych pochodnych CPT: 9-nitrokamptotecynę (9-nitro-CPT), karenitecynę, exatekan, silatekan, lurtotekan, czy też MAG-CPT. Zsyntetyzowano także nowe inhibitory Topo1, nie będące pochodnymi CPT, jak np. J-107088 [8].

Powszechne zastosowanie w leczeniu chorych znalazły, jak do tej pory, tylko dwa pierwsze analogi – CPT-11 i TPT, które przeszły pomyslnie III fazę badań klinicznych.

ki i w ostrych białaczkach. Obecna praca podsumowuje aktualny stan wiedzy o zastosowaniu inhibitorów topoizomerazy I w onkologii klinicznej.

Słowa kluczowe: inhibitory topoizomerazy I, irinotekan, CPT-11, topotekan.

Topoisomerase I inhibitors-analogues of alkaloid camptothecin, constitute a unique class of antineoplastic agents that have a broad spectrum of efficacy against various types of malignant tumors with acceptable toxicity. These drugs show an exceptional mechanism of action, stabilizing cleavable complexes consisting of topoisomerase I, covalently attached to DNA, which causes lethal genome damage during replication and transcription. Clinical studies have shown a broad spectrum of efficacy of semi-synthetic analogues of camptothecin-irinotecan (CPT-11) and topotecan (TPT), especially in colorectal cancer, small-cell, and non-small-cell lung cancer, cervical cancer, breast cancer, ovarian cancer, stomach cancer, pancreas cancer, liver cancer, renal cancer and head and neck cancer. In phase III studies, CPT-11 has demonstrated consistent objective antitumor activity in the treatment of advanced colorectal cancer. Therefore, the drug was established as a standard therapy in first-line as well as in second-line treatment (in patients refractory and/or relapsing after first line therapy) of colon cancer. Application of topoisomerase I inhibitors in therapy of small-cell lung cancer have also yielded promising results. In randomized phase III trial the median survival of patients suffering from advanced small-cell lung cancer, was significantly longer in irinotecan group comparing to standard chemotherapy. Topotecan is, in

Pozostałe preparaty są dopiero na początku drogi do szerokiego stosowania w onkologii, osiągając, jak dotąd, co najwyżej II fazę badań klinicznych (9-nitro-CPT). Nie wiadomo więc, jaka jest rzeczywista wartość tych preparatów *in vivo*. Nie ma też opublikowanych wyników badań porównujących aktywność CPT-11 lub TPT z nowszymi Topo1-Inh. Dlatego w obecnej pracy rola inhibitorów Topo1 we współczesnej onkologii zostanie przedstawiona na przykładzie irinotekanu i topotekanu, cytostatyków o uznanym znaczeniu w leczeniu nowotworów u ludzi. Z uwagi na ograniczoną wymogami redakcyjnymi objętość manuskryptu, zakres tematyczny pracy ograniczono tylko do onkologii guzów litych.

MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW TOPOIZOMERAZY I

Poziom oraz aktywność Topo1 w jądrze komórkowym jest najwyższa w fazie S cyklu komórkowego. Dlatego inhibitory Topo1 są tradycyjnie określane jako cytostatyki fazowo specyficzne, hamujące proliferację i powodujące śmierć komórek w tej właśnie fazie [7].

Jednak związki te charakteryzują się unikalnym mechanizmem działania, wykraczającym poza fazę S. Mechanizm ten polega na hamowaniu aktywności Topo1 wskutek stabilizacji kompleksu rozszczepialnego. Stabilizacja tego kompleksu zapobiega naprawie pękniętej w wyniku działania Topo1 nici DNA. Liczba przerwanym nici DNA koreluje *in vitro* z aktywnością cytostatyczną leku. W następstwie przyłączenia się Topo1-Inh do kompleksu DNA/enzym następuje swoiste zahamowanie odtworzenia wiązań DNA, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia DNA w czasie procesu replikacji. Dochodzi więc do kolizji funkcji pomiędzy przesuwającymi się widełkami replikacyjnymi,

a stabilizowanymi przez Topo1-i rozszczepialnymi kompleksami [6, 9, 10]. Proces ten indukuje transkrypcję TP53 i jądrową akumulację białka p53, co powoduje zahamowanie proliferacji komórek w fazie S cyklu z następującą indukcją białka Bax i uruchomieniem apoptozy w fazie S [10]. Drugi, równoległy efekt działania tej grupy leków, zachodzi w czasie transkrypcji i dotyczy przesuwających się cząsteczek polimerazy RNA oraz stabilizowanych przez Topo1-i rozszczepialnych kompleksów zlokalizowanych na matrycowym DNA w obrębie rejonu, który aktualnie podlega transkrypcji. Zmiany te również wywołują aktywację TP53 i indukcję p53, która prowadzi do aktywacji białka p21^{waf1/cip1} i zatrzymania proliferacji komórek w fazie G₁. Ta kolizja funkcji polimerazy RNA, podobna do kolizji funkcji widełek replikacyjnych DNA, również aktywuje Bax i uruchamia apoptozę, głównie w fazie S. Heterogenność ekspresji p53, p21^{waf1/cip1} w fazie G₁, odzwierciedlająca natężenie transkrypcji, może odgrywać rolę we wrażliwości komórek nowotworowych na inhibitory Topo1, niezależnie od stanu TP53. Inaczej mówiąc, niektóre nowotwory zawierające zmutowany TP53 mogą równie łatwo poddawać się apoptozie pod wpływem Topo1-Inh, jak i te, które wykazują ekspresję *dzikięgo* TP53 [10]. Obserwacje kliniczne wydają się potwierdzać dane eksperymentalne. Inhibitory Topo1 wykazują dużą aktywność w leczeniu, np. raka jajnika, którego komórki zawierają zazwyczaj zmutowany gen TP53.

Dodatkowa unikalność mechanizmu działania Topo1-Inh sprowadza się także do pozornego paradoksu, polegającego na większej skuteczności hamowania aktywności Topo1 przy jej wyższym stężeniu [9]. Dlatego też komórki z wysokim stężeniem topoizomerazy I są bardziej wrażliwe na działanie inhibitorów Topo1. Za-

particular, active in advanced and recurrent ovarian cancer – both in platinum-sensitive and platinum-refractory cases. Topotecan also demonstrates high efficacy against esophageal cancer, cervical cancer, small-cell lung cancer, colon cancer, pancreatic cancer and acute myeloid leukemia. This comprehensive review summarizes the contemporary knowledge about the utility of topoisomerase I inhibitors in clinical oncology.

Key words: topoisomerase I inhibitors, irinotecan, CPT-11, topotecan.

równy komórki prawidłowe, jak i nowotworowe, wykazują ilościowe różnice stężenia Topo1 [11]. Szczególnie wysokie stężenia wewnątrzkomórkowe tego enzymu stwierdzono w komórkach raka jelita grubego [12], przełyku i jajnika oraz w różnych postaciach histologicznych chłoniaków niezaradcnych [13–15]. Giovanella i współpracownicy wykazali, że poziom Topo1 w komórkach nowotworowych jest 14–16 razy wyższy niż w sąsiadujących prawidłowych komórkach śluzówki [12].

Również bardzo ważnym odkryciem było wykazanie pełnej aktywności cytostatycznej Topo1-Inh w guzach wykazujących genotyp MDR (*Multi Drug Resistance*), do których to należą m.in. raki: jelita grubego, nerki, trzustki oraz wątroby [16]. Podstawowym mechanizmem oporności na inhibitory Topo1 jest więc ilościowe zmniejszenie ekspresji Topo1 oraz mutacje genu kodującego ten enzym [14].

Opisane powyżej właściwości biologiczne inhibitorów Topo1 czynią je jednymi z najbardziej interesujących cytostatyków, jakie kiedykolwiek weszły do użytku klinicznego.

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi CPT-11 są: przemijająca supresja hematopoezy, głównie pod postacią neutropenii (średni czas trwania nadiru – 7 dni), wczesny zespół cholinergiczny, nudności, wymioty oraz

opóźniona biegunka. Rzadziej obserwuje się trombocytopenię i eozynofilię, a wyjątkowo zwłóknienie płuc, rumień twarzy oraz przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [17].

Topotecan posiada nieco odmienny profil toksyczności niż irinotecan. Powoduje uszkodzenie szpiku skutkujące neutropenią, najbardziej nasiloną między 8. a 10. dniem stosowania leku, trombocytopenią i niedokrwistością. Ponadto podczas stosowania TPT występują także zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), objawy rzekomogrypowe, gorączka, wysypka skórna, krwimocz, nieznaczne podwyższenie wartości enzymów wątrobowych.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE IRINOTEKANU

W badaniach doświadczalnych stwierdzono dużą aktywność irinotekanu, zwłaszcza w raku jelita grubego, niedrobnokomórkowym i drobnokomórkowym raku płuca, a także w raku szyjki macicy, jajnika, piersi, przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, nerki oraz nowotworach złośliwych głowy i szyi.

Dawkowanie irinotekanu stanowi nadal przedmiot badań klinicznych. W monoterapii CPT-11 jest zwykle stosowany według jednego z trzech schematów: w dawce 100–125 mg/m² powierzchni ciała dożylnie raz na tydzień przez 4 kolejne tyg. co 6 tyg., 150 mg/m² powierzchni ciała raz na ty-

Tab. 1. CPT-11 w leczeniu I rzutu przerzutowego raka jelita grubego (badanie amerykańskie III fazy)

RANDOMIZACJA	CPT-11 125 mg/m ² /tydz. x 4, co 6 tyg. 5-FU 500 mg/m ² /tydz. x 4, co 6 tyg. FA 20 mg/m ² /tydz. x 4, co 6 tyg. (schemat wg Saltza) n = 231
	5-FU 425 mg/m ² /dzień x 5, co 4 tyg. FA 20 mg/m ² /dzień x 5, co 4 tyg. n = 226
	CPT-11 125 mg/m ² /tydz. x 4, co 6 tyg. n = 226

Tab. 2. Wyniki badania amerykańskiego III fazy z zastosowaniem CPT-11 w I rzucie leczenia przerzutowego raka jelita grubego

	CPT-11 (n = 226)	CPT-11/5-FU/FA (n = 231)	5-FU/FA (n = 226)	Wartość P*
mediana czasu do progresji (mies.)	4,2	7,0	4,3	0,004
odsetek obiektywnych odpowiedzi (proc.)	29 proc.	50 proc.	28 proc.	<0,001
mediana czasu trwania odpowiedzi (mies.)	9,0	9,2	8,7	0,37
średnie przeżycia całkowite	12,0	14,8	12,6	0,04

dzień co 2 tyg. (USA, Japonia), lub w dawce 350 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w powolnym wlewie co 3 tyg. (Europa) [18]. Nie udowodniono w przekonujący sposób większej skuteczności któregoś z tych 3 sposobów dawkowania

CPT-11 jest pierwszym lekiem wykazującym aktywność u pacjentów leczonych uprzednio 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA), nawet u tych, którzy pierwotnie byli oporni na ten rodzaj leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych II fazy stwierdzono aktywność CPT-11 u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak i po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na 5-FU [19–23]. W badaniach przeprowadzonych w USA

[20, 22] obiektywną remisję uzyskano w grupie od 15 do 32 proc. chorych uprzednio nieleczonych i w grupie od 22 do 25 proc. chorych uprzednio leczonych chemioterapią opartą na 5-FU. Mediana czasu do progresji wyniosła 4,2 mies., a średnie przeżycie 11,4 mies. Wyniki badań amerykańskich były zbliżone do wyników uzyskanych w badaniach europejskich [27, 29], w których stwierdzono 19,85 proc. obiektywnych odpowiedzi z medianą czasu do progresji choroby 4,9 mies. i średnim przeżyciem 14,7 mies. W badaniu japońskim [19] stwierdzono 27 proc. remisji obiektywnych, w tym u 22 proc. chorych leczonych uprzednio chemioterapią z 5 fluorouracylem, a mediana czasu trwania remisji wyniosła 6,5 mies.

Potwierdzona w badaniach II fazy aktywność przeciwnowotworo-

wa CPT-11 w raku jelita grubego, mechanizm działania odmienny od mechanizmu działania 5-FU, skuteczność w leczeniu guzów opornych na leczenie 5-FU, brak oporności krzyżowej pomiędzy tymi lekami były uzasadnionymi przesłankami do skojarzenia tych 2 leków w leczeniu pierwszego rzutu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Na podstawie badań I fazy do badań III fazy rekomendowano 3 schematy; program wg Saltza [24], program AIO (*German Association of Medical Oncology*) [32] i program de Gramonta [25], które zostały przedstawione w tab. 1. i w tab. 3.

Dwa międzynarodowe randomizowane badania kliniczne III fazy potwierdziły wysoką skuteczność skojarzonego działania CPT-11 i 5-FU w leczeniu pierwszego rzutu z przerzutowym rakiem jelita grubego. W pierwszym badaniu, przeprowadzonym w USA [26, 27], porównano skuteczność trzech schematów leczenia u chorych w przerzutowym raku jelita grubego (tab. 1.).

Tylko 10 proc. chorych otrzymało wcześniej chemioterapię adjuwantową (w okresie co najmniej 12 mies. przed włączeniem do badania). W badaniu tym stwierdzono odpowiedź (całkowitą i częściową remisję) u 39 proc. chorych, którzy otrzymali CPT-11/FU/FA w porównaniu do chorych leczonych standardowo (FU/FA), u których odsetek odpowiedzi wyniósł 21 proc. Ponadto stwierdzono znacznie dłuższy

Tab. 3. CPT-11 w leczeniu I rzutu przerzutowego raka jelita grubego (badanie europejskie III fazy)

RANDOMIZACJA	Program AIO CPT-11 80 mg/m ² /tydz. x 6, co 7 tyg. 5-FU 2,3 g/m ² /tydz. x 6, co 7 tyg. FA 500 mg/m ² /tydz. x 6, co 7 tyg.
	Program de Gramonta CPT-11 180 mg/m ² dzień 1., co 2 tyg. 5-FU 400 mg/m ² w bolusie <i>i.v.</i> , 600 mg/m ² ciągły wlew <i>i.v.</i> dzień 1. i 2., co 2 tyg. FA 200 mg/m ² dni 1. i 2., co 2 tyg. n = 198
	Program AIO 5-FU 2,3 g/m ² /tydz. x 6, co 7 tyg. FA 500 mg/m ² /tydz. x 6, co 7 tyg.
	Program de Gramonta 5-FU 400 mg/m ² w bolusie <i>i.v.</i> , 600 mg/m ² wlew ciągły <i>i.v.</i> dzień 1. i 2., co 2 tyg. FA 200 mg/m ² dni 1. i 2., co 2 tyg. n = 186

Tab. 4. Wyniki badania europejskiego III fazy z zastosowaniem CPT-11 w leczeniu I rzutu przerzutowego raka jelita grubego

	CPT-11/5-FU/FA (n = 198)	5-FU/FA (n = 187)	Wartość P
mediana czasu do progresji (mies.)	6,7	4,4	<0,001
odsetek obiektywnych odpowiedzi (proc.)	35 proc.	22 proc.	0,005
mediana czasu trwania odpowiedzi (mies.)	9,3	8,8	0,08
średnie przeżycie całkowite (mies.)	17,4	14,1	0,031

średni czas do wystąpienia progresji w grupie chorych otrzymujących CPT-11/FU/FA w porównaniu do chorych z grupy II leczonych standardowo (7 mies. vs 4,3 mies.) oraz znacząco dłuższy średni czas przeżycia (14,8 mies. vs 12,0 mies.). Wyniki badań w grupie chorych, którzy otrzymali FU/FA i CPT-11 w monoterapii były podobne: odsetek całkowitych odpowiedzi 21 proc. vs 18 proc., średni czas do wystąpienia progresji 4,3 mies. vs 4,2 mies., a średni czas przeżycia 12,6 mies. vs 12 mies. (tab. 2.).

W drugim randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym w Europie [28] również stwierdzono przewagę skuteczności leczenia skojarzonego CPT-11/FU/FA nad stosowanym dotychczas standardowo programem FU/FA w przypadkach przerzutowego raka jelita grubego (tab. 3.).

W badaniu tym 25 proc. chorych otrzymało uprzednio chemioterapię adjuwantową z zastosowaniem FU/FA, zakończoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania. W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia u chorych, którzy otrzymali CPT-11 wg programu AIO (*German Association of Medical Oncology*) lub de Gramonta, w stosunku do chorych otrzymujących program wg AIO lub de Gramonta bez CPT-11 (tab. 3.). W grupie chorych, u których zastosowano CPT-11 z programem de Gramonta lub programem AIO odsetek odpowiedzi wyniósł 35 proc. w porównaniu do 22 proc. w grupie kontrolnej otrzymującej FU/FA w przedłużonym wlewie dożylnym (tab. 4.). Średni czas do

wystąpienia progresji 6,7 mies. vs 4,4 mies., średnie przeżycie 17 mies. vs 14,1 mies.

Wyniki tych dwóch dużych badań wskazują na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego przy zastosowaniu leczenia skojarzonego CPT-11 i FU/FA w pierwszym rzucie leczenia. Postępowanie takie u tych chorych jest bardziej skuteczne niż zastosowanie irinotekanu lub innego schematu leczenia drugiego rzutu w przypadku progresji choroby po chemioterapii pierwszego rzutu wg programu 5-FU/FA [28]. Dlatego też od 2000 r. w USA rekomendowane jest stosowanie schematu wg programu Saltza lub de Gramonta z CPT-11, jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka jelita grubego [28, 29]. U pacjentów opornych na leczenie 5-FU/FA chemioterapia z zastosowaniem CPT-11 została uznana za leczenie standardowe [30].

W dwóch międzynarodowych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy porównujących zastosowanie irinotekanu i tzw. najlepszego leczenia wspomagającego (*Best Supportive Care*) stwierdzono przewagę chemioterapii z udziałem CPT-11 [30]. Irinotekan był w tych badaniach podawany w monoterapii w dawce 350 mg/m² co 3 tyg. (300 mg/m² u chorych >70. roku życia lub w stanie ogólnym wg WHO 2). W grupie chorych, którym podawano CPT-11 mediana czasu przeżycia wyniosła 9,2 mies. w porównaniu do 6,5 mies. u chorych poddanych leczeniu wyłącznie ob-

jawowemu. Prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. u chorych otrzymujących chemioterapię było 2-krotnie wyższe niż u chorych leczonych objawowo (35,2 proc. vs 13,8 proc., p=0,0001). Ponadto jakość życia oraz kontrola dolegliwości bólowych były lepsze w grupie chorych otrzymujących CPT-11.

Te obiecujące wyniki cytowanych powyżej badań zachęciły onkologów do podjęcia prób zastosowania leczenia skojarzonego CPT-11 z innymi lekami przeciwnowotworowymi o uznanej skuteczności w leczeniu tego nowotworu, m.in. z kapecytabiną i oksaliplatyną. Badania te wymagają jednak ostatecznego ustalenia optymalnych dawek kojarzonych ze sobą leków, a także potwierdzenia skuteczności w aspekcie wpływu na przeżycie i jego jakość.

Nowe nadzieje na poprawę wyników leczenia w zaawansowanym miejscowo i przerzutowym raku trzustki związane są również z zastosowaniem irinotekanu.

Zachęcające wyniki uzyskano w wielośrodkowym badaniu II fazy [31], w którym stosowano leczenie skojarzone: gemcytabina (GCB) 1 g/m² i CPT-11 100 mg/m² 1. i 8. dnia kursu co 3 tyg., u chorych z zaawansowanym miejscowo i przerzutowym raku trzustki. W badaniu tym u 24 proc. chorych stwierdzono redukcję masy guza o 50 proc. i więcej (przy stosowaniu monoterapii GCB lub CPT-11 uzyskuje się zwykle zmniejszenie masy guza od 6 do 13 proc. przypadków), mediana czasu do progresji wyniosła 2,8 mies., a średnie prze-

życie 5,7 mies. (wyniki zbliżone do tych, które uzyskuje się w monoterapii GCB lub CPT-11). Przez życie roku było udziałem 27 proc. chorych, co jest znaczną korzyścią, jaką chorzy odnieśli z tego leczenia, w porównaniu z monoterapią GCB lub CPT-11 (rok przeżywa odpowiednio 15 proc. lub 18 proc.) [32, 33]. U 50 proc. pacjentów obserwowano zmniejszenie wartości Ca-19,9, w tym u 30 proc. chorych o ponad połowę. Zależność ta między zmniejszeniem się masy guza, a proporcjonalnym zmniejszeniem wartości Ca-19,9, może wskazywać na potencjalną rolę prognostyczną Ca-19,9, w połączeniu z badaniem obrazowym (tomografia komputerowa), w monitorowaniu odpowiedzi w trakcie leczenia, jak i w ocenie progresji choroby po zakończonej terapii. Zastosowanie leczenia skojarzonego irinotekanu i gemcytabiny stwarza nowe możliwości leczenia chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, które jednak powinny być zweryfikowane w badaniu III fazy.

Terapia nawrotowego i przerzutowego raka przełyku (płaskonabłonkowego i gruczolakoraka), za pomocą kombinacji CPT-11 plus cisplatyny (DDP) pozwala uzyskać ok. 55 proc. całkowitych + częściowych odpowiedzi, ze średnim czasem trwania tych odpowiedzi ponad 4 mies. [34].

W leczeniu paliatywnym raka żołądka wyniki uzyskiwane przy użyciu monoterapii CPT-11 nie różnią się w sposób istotny od uzyskiwanych za pomocą fluoropirymidyn. Większe nadzieje onkologów budzą trwające obecnie badania nad wartością leczenia neoadjuwantowego w miejscowo zaawansowanym raku żołądka, gdzie CPT-11 jest jednym ze składników wielolekowej chemioterapii.

Coraz większe nadzieje na poprawę wyników leczenia wiąże się również z zastosowaniem Topo1-

Inh w terapii drobnokomórkowego raka płuca (DRP). W leczeniu stadium choroby rozległej (ED) DRP podstawowe znaczenie ma wielolekowa chemioterapia. W badaniu II fazy [35, 36] u chorych z postacią ED raka drobnokomórkowego płuca przy zastosowaniu CPT-11 i cisplatyny (DDP) odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 86 proc., przy czym stwierdzono 29 proc. całkowitych remisji i średnie przeżycie 13,2 mies. Te zachęcające wyniki były przesłanką do przeprowadzenia kolejnych badań. W badaniu III fazy przeprowadzonym w Japonii porównano zastosowanie CPT-11 i DDP ze standardową chemioterapią wg programu PE w postaci rozległej drobnokomórkowego raka płuca [38]. W badaniu tym stwierdzono 84,4 proc. obiektywnych odpowiedzi, w tym 26 proc. całkowitych remisji u chorych, którzy otrzymali CPT-11 i DDP, w porównaniu do grupy chorych leczonych programem PE, w której stwierdzono 67,5 proc. obiektywnych odpowiedzi, a całkowitych remisji 9,1 proc. (różnice były znamienne statycznie). W grupie chorych, którzy otrzymali CPT-11 i DDP średnie przeżycie wyniosło 12,8 mies., a w grupie PE 9,4 mies. Dwuletnie przeżycie było udziałem 19,5 proc. chorych w grupie z CPT-11/DDP i 5,2 proc. w grupie z PE.

Korzystne wyniki uzyskano w badaniu II fazy, w którym zastosowano leczenie skojarzone docetakselem (DXL) i CPT-11 w leczeniu drugiego rzutu chorych z nawrotowym rakiem jajnika [46]. Przy tym leczeniu skojarzonym stwierdzono wysoki odsetek odpowiedzi (68 proc.) ze średnim czasem jej trwania 6 mies. Średnie przeżycie wolne od progresji u chorych odpowiadających na to leczenie wyniosło 9 mies., w porównaniu do 6,5 mies. u chorych bez odpowiedzi na zastosowane leczenie. Ponadto obserwowano odpowiedź na

leczenie u 6 z 10 chorych wcześniej leczonych paklitakselem.

Z pojedynczych doniesień należy wymienić 70 proc. odpowiedzi po podaniu CPT-11 u pacjentów z nawrotowymi i progresywnymi postaciami anaplastycznego gwiaździka lub glejaka wielopostaciowego [37].

ZASTOSOWANIE KLINICZNE TOPOTEKANU

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują na aktywność topotekanu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz zaawansowanego i nawrotowego raka jajnika (w tym przypadki odporne na cisplatynę i karboplatynę). Ponadto topotekan wykazuje skuteczność w raku przełyku, drobnokomórkowym raku płuca, raku jelita grubego, trzustki, nerki i w ostrych białaczkach [18]. Badania przedkliniczne sugerują możliwość działania radiouczulającego topotekanu.

Możliwość poprawy wyników leczenia upatrywano w chemioterapii z udziałem TPT u chorych na raka jajnika. W badaniu II fazy uzyskano odpowiedzi u 14–37 proc. chorych z opornością lub nawrotem po leczeniu analogami platyny u chorych na raka jajnika [38]. W jedynym badaniu III fazy [39] porównano leczenie topotekaniem i paklitakselem (PXL) chorych opornych na leczenie analogami platyny. Stwierdzono obiektywną odpowiedź u 20,5 proc. chorych leczonych TPT oraz 13,2 proc. chorych leczonych PXL. Stabilizację choroby stwierdzono u 30 proc. pacjentek, które otrzymały TPT i 33 proc. chorych, które otrzymały PXL. Topotekan podawany był w dawce 1,5 mg/m² we wlewie 30-minutowym w ciągu kolejnych 5 dni. W przypadkach pierwotnej oporności na DDP lub karboplatynę (CBDCA) przy zastosowaniu TPT stwierdzono 13 proc. odpowiedzi, podczas gdy na leczenie drugiego rzutu PXL odpo-

wiedziało tylko 7 proc. chorych. Jeżeli nawrót choroby nastąpił po okresie dłuższym niż 6 mies., na leczenie drugiego rzutu TPT zareagowało 29 proc., a PXL 20 proc. chorych. Mediana przeżycia wszystkich kobiet, którym podawano paklitaksel wyniosła w cytowanym badaniu 43 tyg., a w przypadku leczenia topotekaniem 61 tyg. Żadna z tych różnic nie była istotna statystycznie. Jedynym statystycznie znaczącym parametrem, oceniającym wyniki leczenia na korzyść TPT, była mediana czasu do progresji: 23 tyg. vs 14 tyg. ($p=0,002$). Toksyczność obu leków była zbliżona, choć topotekan częściej powodował granulocytopenię.

Podjęwane są również próby stosowania inhibitorów topoizomerazy I w leczeniu paliatywnym nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy. W badaniu II fazy z zastosowaniem TPT w dawce 1 mg/m² przez 5 dni co 3 tyg. w skojarzeniu z PXL w dawce 175 mg/m² w 3-godzinnej infuzji dożylniej pierwszego dnia (leczenie wspomagane G-CSF – 5 µg/kg/dobę w dniach 4.–16.) u chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy stwierdzono zaskakująco wysoki odsetek odpowiedzi (54 proc.). Wśród 11 ocenianych pacjentek u 1 stwierdzono całkowitą remisję, u 5 – częściową remisję, a u 3 chorych – stabilizację choroby. Średni czas przeżycia tych chorych wyniósł 8,6 mies., a mediana czasu do progresji choroby 4,3 mies. Ponieważ analiza ta dotyczyła małej grupy chorych, celowe wydaje się przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych celem potwierdzenia jej korzystnego wpływu na czas przeżycia chorych [40].

Korzystne efekty (40 proc. odpowiedzi, 39 proc. przeżycia rocznego, średnie przeżycie 10 mies.) obserwowano u chorych na po-

stać rozległą drobnokomórkowego raka płuc, leczonych TPT w monoterapii (2 mg/m²/dobę przez 5 dni, co 21 dni) [41]. Trwają badania nad wartością skojarzenia TPT z dwoma innymi lekami (PXL i DDP) w terapii DRP.

PODSUMOWANIE

Inhibitory topoizomerazy I obecnie odgrywają kluczową rolę w chemioterapii zaawansowanego raka jelita grubego oraz opornego (na analogi platyny) i nawrotowego raka jajnika. Zdobyły sobie też uznane miejsce w skojarzonym leczeniu rozlanego raka drobnokomórkowego płuc, raka szyjki macicy czy opornych postaci ostrych białaczek szpikowych oraz zespołów mielodysplastycznych. Być może prowadzone obecnie badania kliniczne, w których leki te stosowane są z ideą terapii adjuwantowej oraz neoadjuwantowej pozwolą zwiększyć odsetek osób wyleczonych z choroby nowotworowej i stworzyć nowe możliwości leczenia tych chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wall ME, et al. *Plant antitumor agents. The isolation and structure of camptothecin: a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from Camptotheca acuminata*. J Am Chem Soc 1966; 88: 3888.
2. Wall ME, Wani MC. *Camptothecin and analog: from discovery to clinics*. In: *Camptothecin: new anticancer agents*. Potmesil M. i Pinedo H. (red.). CRC Press 1995.
3. Wang JC. *DNA topoisomerases: why so many?* J Biol Chem 1991; 266, 11: 6659-62.
4. Horwitz SB, et al. *Studies on camptothecin: effects on nucleic acid and protein synthesis*. Mol Pharm 1971; 7: 632-44.
5. Horwitz SB, Horwitz MS. *Effects of camptothecin on the breakage and repair of DNA during the cell cycle*. Cancer Res 1973; 33: 2836-2843.
6. Liu LF. *Biochemistry of camptothecin*. In: *Camptothecin: new anticancer agents*. Potmesil M (red.), Pinedo H, 1995.

7. Pommier Y, Pourquier P, Fan Y, et al. *Mechanism of action of eucaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme*. Biochim Biophys Acta 1998; 1400: 83-106.
8. Pawlicki M, Wiczyńska B. *Nowe leki w onkologii*. W: *Onkologia Kliniczna*. Krzakowski M (red.) 2001; t. I, 111-32.
9. Hsiang VH, et al. *Arrest of replication forks by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin*. Can Res 1989; 49: 5077-82.
10. Deptala A, et al. *Differences in induction of p53, p21^{WAF1} and apoptosis in relation to cell cycle phase of MCF-7 treated with camptothecin*. Int J Oncol 1999; 15: 861-71.
11. Pommier Y. *Eucaryotic DNA topoisomerase I: Genome gatekeeper and its intruders, camptothecins*. Semin Oncol 1996; 23: 3-12 (suppl 3).
12. Giovanella BC, et al. *DNA topoisomerase I-targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts*. Science 1989; 246: 1046-8.
13. Burris HA, Fields SM. *Topoisomerase I Inhibitors: an overview of the camptothecin analogs*. Hemat/Oncol Clin North America 1994; 8, 2: 333-35.
14. Pommier Y, et al. *Cellular determinants of sensitivity and resistance to camptothecins*. Potmesil M, Pinedo H. CRC Press 1995.
15. Gotrlieb JA, Luce JK. *Treatment of malignant lymphoma with camptothecin (NSC-100880)*. Cancer Chemother Rep 1972; 56: 103-5.
16. Biedler J, Riehm H. *Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic and cytogenetic studies*. Cancer Res 1970; 30: 1174-84.
17. Orzechowska-Józwenko K. *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Volumed, Wrocław 2000.
18. Nowacki MP, Jaskóła K, Olędzki J, Bujko K, Siedlecki P. *Współczesne zasady leczenia skojarzonego raków okrężnicy, odbytnicy i odbytu*. Nowotwory 1998; 48: 1011.
19. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. *Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer*. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1993; 11: 909-13.
20. Pitot HC, Wender DB, O'Connell, et al. *Phase II trial of irinotecan in pa-*

- tients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2910-9.
21. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. *Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer on chemotherapy – native patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy.* *J Clin Oncol* 1997; 15: 251-60.
 22. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. *Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer.* *J Clin Oncol* 1996; 14: 709-15.
 23. Bugat R, Rougier P, Becouarn Y, et al. *Irinotecan (CPT-11) is an effective agent in pre-treated colorectal cancer (CRC): preliminary results of a multicentric phase II study.* *Ann Oncol* 1994; 5 (suppl 8): 188-9.
 24. Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, et al. *Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced solid tumors.* *J Clin Oncol* 1996; 14: 2959-67.
 25. Ducreux M, Ychou M, Seitz JF, et al. *Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5-FU2 regimen): A clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 2901-8.
 26. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* *Irinotecan Study Group.* *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
 27. Saltz LB, Douillard JY, Pirota N, et al. *Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard.* *Oncologist* 2001; 6: 81-91.
 28. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.* *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
 29. Cohen M, Pazdur R. *FDA report on the Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) meeting, March 16 and 17, ASCO News July 2000; 18-21.*
 30. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer.* *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
 31. Roch Lima CS, Savarese D, Bruckner H, et al. *Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer.* *J Clin Oncol* 2002; 20: 1182-91.
 32. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. *An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine.* *Cancer* 1999; 85: 1261-8.
 33. Roch Lima CS. *Gemcitabine and CPT-11 in combination: from the bench to the clinic.* *Cancer Conference Highlights* 1999; 3: 2.
 34. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. *Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 3270-5.
 35. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.* *N Eng J Med* 2002; 348: 885-91.
 36. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. *Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1998; 16: 1068-74.
 37. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. *Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 1516-20.
 38. Zieliński J, Krzakowski M. *Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety.* W: *Onkologia Kliniczna, Krzakowski M (red)* 2001; t. II, 140-93.
 39. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. *Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer.* *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183-93.
 40. Seleck M, Smith D, Resnik E, et al. *Phase II study of topotecan and paclitaxel for recurrent, persistent, or metastatic cervical carcinoma.* *Am Soc Clin Oncol* 2002; abstr 2509.
 41. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. *Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease.* *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090-6.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Andrzej Deptała**
 Katedra i Klinika Hematologii,
 Onkologii i Chorób Wewnętrznych
 Akademia Medyczna SP CSK
 ul. Banacha 1a
 02-097 Warszawa
 e-mail: adeptala@amwaw.edu.pl