

Irinotekan (CPT-11) jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, poddaną badaniom szczególnie intensywnym w przypadku raka jelita grubego, gdzie znalazł szerokie zastosowanie. Wyniki badań fazy I i II były bardzo zachęcające, co znalazło potwierdzenie w badaniach z randomizacją. U chorych z niepowodzeniem po leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy 5-fluorouracyłem (5-Fu) i leukoworyną, wykazał wyższość zarówno nad najlepszym leczeniem objawowym, jak i podawaniem fluorouracylu w ciągłym wlewie. Okazał się też skuteczniejszy od fluorouracylu i leukoworyny w I rzucie leczenia. Badane są też inne połączenia irinotekanu, w tym z oksaliplatyną, terapią celowaną oraz doustną kapecytabiną. Istnieją też wczesne doniesienia o doustnej formie CPT-11.

Słowa kluczowe: irinotekan, chemioterapia, rak jelita grubego.

Chemioterapia zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem irinotekanu

Irinotecan in chemotherapy of advanced colorectal cancer

Krzysztof Leśniewski-Kmak

Pomorskie Centrum Onkologii w Gdyni

Działanie irinotekanu (CPT-11), półsyntetycznej pochodnej roślinnego alkaloidu kamptotecyny, aktywnego w fazie G_2 cyklu komórkowego, polega na interferencji z topoisomazą I. Lek znalazł zastosowanie głównie w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego i odbytnicy, chociaż zaawansowane badania kliniczne prowadzono również wśród chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Lek wyszedł naprzeciw zapotrzebowaniu na nowe preparaty aktywne w raku okrężnicy, wobec ograniczeń pochodnych fluoropirymidyn, również stosowanych z biomodulatorami (5-fu z lewamizolem i 5-fu z leukoworyną). Obiecujące właściwości preparatu oraz jego połączenia w schemacie z 5-fu i leukoworyną, ujawnione w badaniach fazy I [1–6] i II [7–13], znalazły potwierdzenia na etapie randomizowanych badań fazy III [14–18].

W badaniu Cunninghama i wsp. [14] porównywano efektywność irinotekanu stosowanego samodzielnie, z najlepszym leczeniem objawowym, randomizując chorych z wczesną progresją zaawansowanego raka okrężnicy po 5-fu, w stosunku 2:1. Do leczenia włączono odpowiednio 189 i 90 osób. Po obserwacji, której mediana wyniosła 13 mies., przeżycia całkowite były znamienne statystycznie dłuższe w ramieniu z irinotekaniem ($p=0,0001$). Odsetek jednorocznych przeżyć dla leczonych CPT-11 i objawowo wyniósł odpowiednio: 36,2 i 13,8 proc. Również znamienna statystycznie na korzyść ramienia z irinotekaniem okazała się różnica w przeżyciach wolnych od pogorszenia stanu ogólnego i utraty masy ciała powyżej 5 proc. Z wyjątkiem większego nasilenia biegunek u chorych przyjmujących chemioterapię, pacjenci mieli znamienne lepszą jakość życia.

Tej samej populacji dotyczyło badanie Rougiera i wsp. [15], jednak grupę kontrolną stanowili chorzy, którym podawano 5-fu w ciągłym wlewie. Jak się okazało, chorzy po leczeniu CPT-11 żyli dłużej ($p=0,035$). Odsetek jednorocznych przeżyć dla leczonych schematem z CPT-11 i dwulekowym wyniósł odpowiednio: 45 proc. i 32 proc., mediana przeżyć: 10,8 oraz 8,5 mies. Znamienna statystycznie na korzyść CPT-11 była różnica w czasie wolnym od progresji ($p=0,03$), a w czasie wolnym od bólu na granicy znamienności ($p=0,06$).

Naturalną konsekwencją dwóch poprzednich badań była próba zastosowania irinotekanu w pierwszym rzucie leczenia zaawansowanego raka okrężnicy. W badaniu Saltza i wsp. [16] chorzy randomizowani byli do trzech ramion, w których otrzymywali odpowiednio: 5-fu w bolusie z leukoworyną (5 dni co 4 tyg.), irinotekan z 5-fu w bolusie i leukoworyną (co tydzień przez 4 tyg., w cyklu co 6 tyg.) oraz – w trzecim ramieniu – wyłącznie irinotekan. Trójlejkowy schemat okazał się w porównaniu z fu i leukoworyną skuteczniejszy, jeżeli chodzi o osiągnięty czas do progresji ($p=0,004$), potwierdzony odsetek odpowie-

Irinotecan (CPT-11) is a semisynthetic derivative of camptothecin, which effectiveness and toxicity have been extensively investigated in colorectal cancer (crc) and in this type of neoplasm it has wide application. Promising outcomes of early trials with CPT-11 and crc patients have been confirmed in randomized trials. In 5-fu-refractory crc patients, irinotecan showed advantage over best supportive care and infusions of 5-fu. Trials with CPT-11 in the first line treatment of crc also reported highest efficacy of this agent than 5-fu and leucovorin. Several trials have been conducted with irinotecan in schedules with targeted therapy agents and others, like oxaliplatin and oral precursor of 5-fu, capecytabine. An early trial with the oral form of irinotecan has also been reported.

Key words: irinotecan, chemotherapy, colorectal cancer.

dzi ($p < 0,001$) oraz przeżycia całkowite, których mediana wyniosła odpowiednio: 14,8 i 12,6 mies. ($p = 0,04$). Wyniki w ramieniu z samym irinotekaniem były podobne jak w schemacie dwulekowym. Jeżeli chodzi o toksyczność, to CPT-11 w schemacie wywoływał częściej biegunki o nasileniu II stopnia w skali WHO, jednak IV stopnia pojawiały się podobnie często jak w ramieniu dwulekowym.

Podobne badanie, jednak bez ramienia z samym irinotekaniem, opublikowali Douillard i wsp. [17]. Otrzymano też podobne wyniki. Schemat z irinotekaniem okazał się skuteczniejszy w ocenie takich punktów końcowych, jak odsetek odpowiedzi ($p < 0,001$ dla grupy ocenianej i $< 0,005$ dla grupy *intent-to-treat*), czas do progresji (mediana odpowiednio 6,7 i 4,4 mies., $p < 0,001$) oraz przeżycia całkowite (mediana odpowiednio 17,4 i 14,1 mies., $p = 0,031$). Schemat trójlekowy wiązał się z częstszym występowaniem powikłań leczenia III i IV stopnia, jednak były one łatwe do opanowania.

Kolejne badanie, autorstwa Köhne'a i wsp. [18], zakładało podawanie chorym wcześniej nieleczonym z powodu przerzutowego raka jelita grubego cytgodniowych dawek 5-fu z leukoworyną. W jednym z dwóch ramion badania, uczestnicy otrzymywali dodatkowo irinotecan w dawce 80 mg/m². Dawka leukoworyny wynosiła 500 mg/m² w *bolusie*, a 5-fu 2,6 g/m² w ramieniu bez CPT-11 i 2,3 g/m² w ramieniu ze schematem trójlekowym, w 24-godzinym wlewie. W trakcie prowadzenia badania, zalecono obniżenie dawki 5-fu do 2,0 g/m². Leczenie podawano w dniu 1., 8., 15., 22., 29. i 36. z dwutygodniową przerwą. Mediana obserwacji wyniosła 2,3 roku, zaobserwowany odsetek odpowiedzi to 62,2 proc. i 34,4 proc. ($p < 0,0001$), a przeżycia wolne od progresji 8,5 mies. i 6,4 mies., odpowiednio w ramieniu doświadczalnym i w ramieniu kontrolnym ($p < 0,0001$). Chociaż dodanie irinotekanu wydłużyło przeżycia całkowite z 16,9 mies. do 20,1 mies., to różnica ta nie jest znamienna statystycznie ($p = 0,2779$). Wyższa była toksyczność leczenia schematem trójlekowym.

Jeżeli chodzi o porównanie podawania schematu trójlekowego przez 4 tyg. z dwutygodniową przerwą i co 3 tyg., wykazały one podobną skuteczność [19].

Badaniom klinicznym poddawane są też inne połączenia irinotekanu, szczególnie z preparatami zaliczonymi do tzw. terapii celowanej [20, 21]. Szczególnie wartym wspomnienia jest dwuramienne badanie Hurwitza [21], w którym do trójlekowego schematu z irinotekaniem, 5-fu i leukoworyną dodawano bądź nie bewacizumab – przeciwciało monoklonalne przeciw wazopitelialnemu czynnikowi wzrostu (VEGF). Do badania włączano chorych z pierwotnie rozszanym rakiem jelita grubego. Odsetki odpowiedzi, czas wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego wynosił odpowiednio dla grupy doświadczalnej i kontrolnej: 44,8 proc. i 34,8 proc. ($p = 0,004$); 10,6 mies. i 6,2 mies. ($p < 0,001$) oraz 20,3 i 15,6 mies. ($p < 0,001$). Na korzyść ramienia z bewacizumabem przemawiała też różnica w medianie czasu trwania odpowiedzi: 10,4 mies. i 7,1 mies. ($p = 0,001$). W ramieniu doświadczalnym występowało jednak częściej nadciśnienie tętnicze 3. stopnia, ale było ono łatwe do opanowania.

Wspomnieć warto też o próbach łączenia irinotekanu z oksaliplatyną [22] oraz poszukiwaniu lepszej kolejności następowego stosowania schematów z irinotekaniem lub oksaliplatyną w razie progresji podczas leczenia jednym z nich. Do tych poszukiwań należy badanie Turniganda i wsp. [23], w którym nie wykazano różnicy w efektywności i toksyczności schematu z oksaliplatyną stosowanego po progresji podczas leczenia schematem z CPT-11 i odwrotnie.

Badania nad połączeniem irinotekanu z doustną pochodną pirymidynową, kapecytabiną [24] oraz wczesne doniesienia o doustnej formie irinotekanu [25] dają natomiast nadzieję na leczenie chorych z rakiem okrężnicy wyłącznie tą drogą.

Piśmiennictwo

1. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1164-8.

2. Ohe Y, Sasaki Y, Shinkai T, et al. Phase I study and pharmacokinetics of CPT-11 with 5-day continuous infusion. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 972-4.
3. Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA 3rd, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2194-204.
4. Rowinsky EK, Grochow LB, Ettinger DS, Sartorius SE, Lubejko BG, Chen TL, Rock MK, Donehower RC. Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin (CPT-11) administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. *Cancer Res* 1994; 54: 427-36.
5. Abigerges D, Chabot GG, Armand JP, Herait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 210-21.
6. 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.
7. 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.
8. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1128-35.
9. Von Hoff DD, Rothenberg ML, Pitot HC, et al. Irinotecan therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Overall results of FDA-reviewed pivotal U.S. clinical trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: a803.
10. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 251-60.
11. 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.
12. Pitot HC, Wender MJ, O'Connell M. A phase II trial of CPT-11 (irinotecan) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: a573.
13. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999; 35: 1343-7.
14. 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: 1413-18.
15. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
16. 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.
17. 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.
18. Köhne C-H, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856-65.
19. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 807-14.
20. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
22. Aparicio J, Fernandez-Martos C, Vincent JM, et al. FOLFOX alternated with FOLFIRI as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 263-7.
23. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
24. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, et al. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 282-8.
25. Pitot HC, Adjei AA, Reid JM, et al. A phase I and pharmacokinetic study of a powder-filled capsule formulation of oral irinotecan (CPT-11) given daily for 5 days every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 19: 1-8.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Krzysztof Leśniewski-Kmak**
Pomorskie Centrum Onkologii
ul. Powstania Styczniowego 1
81-359 Gdynia
tel. +48 58 699 81 02
faks +48 58 699 81 56
e-mail: klkmak@szpital-morski.pl