

Krzysztof Jeziorski

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Leki stosowane w farmakoterapii nowotworów przewodu pokarmowego

Drugs used in the treatment of digestive tract cancers

STRESZCZENIE

W terapii nowotworów przewodu pokarmowego wykorzystuje się leki o działaniu cytotoksycznym, leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie oraz leki hormonalne. Leki cytostatyczne dzieli się umownie na fazozależne, a więc te, które działają w określonych fazach cyklu komórkowego oraz na fazowonie-zależne, czyli takie, których skuteczność nie zależy od fazy cyklu komórkowego. Pod pojęciem leczenia celowanego lub ukierunkowanego molekularnie rozumie się stosowanie leków, których punktem uchwytu są prawidłowe lub zmienione w wyniku

ontogenezy białka uczestniczące w kaskadzie przekazywania sygnału i kontroli podstawowych procesów życiowych komórek nowotworowych (prolifracja, dojrzewanie, cykl komórkowy, angiogeneza, apoptoza). Do najczęściej stosowanych leków ukierunkowanych molekularnie należą przeciwciała monoklonalne oraz inhibitory kinaz. W terapii guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego poza cytostatykami stosuje się również leki hormonalne (lanreotyd, oktreatyd).

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 1, 9–16

Słowa kluczowe: chemioterapia, cytostatyki, toksyczność

ABSTRACT

Most classic chemotherapeutic agents can be grouped according to whether they depend on cells being in cycle and if they depend on the cell being in cycle, whether their activity is greater when the cell is in a specific phase of cycle. These agents are called phase-specific drugs. A second group of drugs appears to be effective while cancer cells are in cycle but are not dependent on the cell being in a particular phase. Drugs in this category are called phase-non-

specific drugs. Molecular targeted therapy is a new approach to cancer treatment. This is because agents that qualify as molecular target therapeutics take advantage of the special molecular characteristics of cancer cells to exert their mechanism of action. Generally, there are two groups of these drugs: tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies. A third group of drugs used in the treatment of digestive tract cancers are hormonal agents (lanreotide and octreotide).

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 1, 9–16

Key words: chemotherapy, cytotoxic agents, toxicity

Skuteczność chemioterapii nowotworów jest uzależniona między innymi od kinetyki komórkowej, a zwłaszcza fazowości cyklu komórkowego. Leki cytostatyczne działają przede wszystkim na komórki znajdujące się w cyklu komórkowym (proliferyjące), natomiast w nieznacznym stopniu na spoczynkowe (będące w fazie G0). Leki cytostatyczne dzieli się umownie na fazozależne, a więc

te, które działają w określonych fazach cyklu komórkowego oraz na fazowonie-zależne, czyli takie, których skuteczność nie zależy od fazy cyklu komórkowego. Skuteczność leków fazozależnych jest tym większa, im więcej w populacji komórek proliferujących. Ponadto podawanie tej samej dawki leku w sposób frakcjonowany jest skuteczniejsze niż podanie jednorazowe całkowitej dawki. Wśród

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. prof. nadzw.
Krzysztof Jeziorski
Klinika Nowotworów
Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa

leków fazowozależnych wyróżnia się zatem leki działające w fazach: S, M, G2 i G1. Przykładami leków stosowanych w chemioterapii nowotworów przewodu pokarmowego działających w fazie S są: 5-fluorouracyl, metotreksat, gemcytabina; natomiast w fazie M działają: winblastyna, etopozyd oraz w fazie G2: bleomycyna. Do leków fazowoniezależnych zalicza się środki o działaniu alkilującym, antybiotyki o działaniu przeciwnowotworowym, pochodne nitrozomocznika oraz tak zwane różne środki przeciwnowotworowe. Cechą charakterystyczną tych leków jest to, że ich skuteczność jest wprost proporcjonalna do wielkości jednorazowej dawki, czyli nie zależy od jej frakcjonowania. Zależność ta istnieje tylko do określonej granicy, po przekroczeniu której nie obserwuje się zwiększenia efektu terapeutycznego, tylko wzrost toksyczności leczenia. Przykładami cytostatyków fazowoniezależnych stosowanych w terapii nowotworów przewodu pokarmowego są: doksorubicyna, epirubicyna, cisplatyna.

Ponieważ większość nowotworów przewodu pokarmowego stanowią te wywodzące się z tkanki nabłonkowej, pokrótce omówione zostaną mechanizmy działania leków przeciwnowotworowych stosowanych w tej właśnie grupie nowotworów.

Bleomycyna należy do grupy antybiotyków przeciwnowotworowych. Jest otrzymywaną ze szczepu *Streptomyces verticillus* mieszaniną związków peptydowych: A2 (55–75%) i B2 (20–30%). Mechanizm działania bleomycyny nie jest do końca poznany. Lek powoduje rozrywanie podwójnej spirali DNA, nasila działania w fazie G2. Bleomycynę stosuje się w terapii płaskonabłonkowego raka przełyku [1].

Cisplatyna jest nieorganicznym kompleksem platyny o działaniu cytostatycznym. Hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie nici i pomiędzy niemi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mechanizm działania cisplatyny jest podobny do związków alkilujących, jednak odmienna jest jej toksyczność. Cisplatynę stosuje się, podobnie jak 5-fluorouracyl, praktycznie we wszystkich nowotworach układu pokarmowego: przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, dróg żółciowych [1].

Docetaksel jest cytostatykiem z grupy taksoidów, otrzymywanym półsyntetycznie z substancji wyizolowanych z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata L.*). Działa poprzez pobudzanie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powo-

duje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Powoduje to zahamowanie reorganizacji siatki mikrotubul niezbędnej dla utrzymania podstawowych czynności życiowych komórki. Docetaksel jest aktywny w liniach komórkowych wyrażających nadmierną ekspresję glikoproteiny p kodowanej przez gen wielolekowej oporności. Lek jest stosowany w terapii przerzutowego raka żołądka (terapia I rzutu) w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (program DCF) [1].

Doksorubicyna jest cytostatykiem z grupy antybiotyków antracyklinowych. Najsilniej działa w fazie S i M cyklu komórkowego. Wbudowuje się między podwójną sieć DNA i hamuje działanie topoizomerazy II. Ponadto hamuje syntezę DNA i RNA w wyniku alkilacji, chelatowania jonów żelaza (Fe), cynku (Zn), miedzi (Cu), wiązania się z błonami komórkowymi i zmianą ich przepuszczalności dla jonów, tworzenia wolnych rodników. Doksorubicynę stosuje się w terapii raka żołądka [1].

Epirubicyna również należy do grupy antracyklin. Łączy się z łańcuchem DNA poprzez wiązania pomiędzy niemi DNA, hamując w ten sposób replikację oraz transkrypcję. W wyniku redukcji do wolnych rodników semichinonowych dochodzi do uszkodzenia DNA, lipidów błony komórkowej oraz mitochondriów. Lek stosuje się w terapii raka żołądka w ramach programu PELF (epirubicyna, folinian wapnia, 5-fluorouracyl, cisplatyna) [1].

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Działa poprzez mechanizm przerywania nici DNA, indukcji wewnątrzkomórkowego powstawania wolnych rodników i oddziaływania na enzym — topoizomerazę II. Działanie etopozydu zależy od cyklu komórkowego, najsilniej wpływa na komórki w fazie S i G2. Lek stosuje się w terapii raka żołądka [1].

Cytostatykiem z grupy antymetabolitów jest 5-fluorouracyl (antymetabolit pirymidyny). Hamuje syntezę DNA i RNA. Wykazuje działanie poprzez swoje główne metabolity: monofosforan fluorodeoksyurydyny i 3-fosforan fluorourydyny. Pierwszy z tych metabolitów wiąże się z syntetazą tymidylową i powoduje zahamowanie syntezy DNA (tak zwana śmierć tymidynowa komórki). Drugi z metabolitów łączy się z RNA i powoduje zahamowanie syntezy RNA i białek (tzw. śmierć uracylowa komórki). Ponadto, łącząc się z DNA, hamuje jego syntezę. Lek jest stosowany w terapii praktycznie wszystkich nowotworów układu pokarmowego: przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, dróg żółciowych i jelita grubego [1].

Gemcytabina to również cytostatyk należący do grupy antymetabolitów pirymidyn. Jest analogiem 2-deoksycytydyny. Pod wpływem kinazy deoksycytydnowej gemcytabina jest fosforyzowana do dwu- i trójfosforanów. Blokują one syntezę i naprawę uszkodzonego DNA wskutek hamowania działania reduktazy rybonukleotydowej. Lek stosuje się w terapii raka trzustki i pęcherzyka żółciowego [1].

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, otrzymywaną z drzewa *Camptotheca acuminata*, środkiem przeciwnowotworowym działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Jest metabolizowany w większości tkanek do SN-38, związku o większej niż irynotekan aktywności w stosunku do topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących replikację DNA i stanowi o właściwym efekcie cytotoksycznym leku. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 jest specyficzne dla fazy S. Irynotekan stosuje się w terapii nowotworów: przełyku, żołądka, zaś przede wszystkim jelita grubego — zwykle w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i folinianem wapnia lub sodu [1].

Kapecytabina należy do grupy antymetabolitów. Jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem 5-fluorouracylu. Lek jest aktywowany w procesie reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-fluorouracylu (fosforylaza tymidynowa) obecny jest w tkankach guza. Lek powoduje blokadę metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Ponadto lek hamuje syntezę RNA i białek, co ostatecznie prowadzi do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Kapecytabinę stosuje się w terapii raka jelita grubego i żołądka [1].

Metotreksat jest cytostatykiem z grupy antymetabolitów, antagonistą kwasu foliowego, inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej — enzymu katalizującego przejście dihydrofolianu w biologicznie czynny kwas tetrahydrofoliowy. Wynikiem zahamowania aktywności enzymu jest zaburzenie syntezy kwasów nukleinowych prowadzące do śmierci komórek. Lek stosuje się w terapii raka żołądka, w ramach programu FAMTX, w skład którego, poza metotreksatem, wchodzi 5-fluorouracyl i doksorubicyna [1].

Mitomycyna jest cytostatykiem otrzymywanym z hodowli szczepu *Streptomyces caespitosus*. Wykazuje właściwości alkilujące. Tworzy wolne rodniki, powodując w rezultacie zahamowanie syntezy DNA i RNA. Mitomycyna jest szczególnie czynna w fazie S i G1. Stosuje się ją w terapii nowotworów: przełyku, żołądka i odbytu [1].

Oksaliplatyna jest lekiem o mechanizmie działania podobnym do cisplatyny. Należy do grupy cytostatyków fazowoniezależnych. Wiążąc się z DNA, hamuje syntezę DNA i RNA, co w rezultacie prowadzi do śmierci komórki. Oksaliplatynę stosuje się w terapii nowotworów: żołądka, trzustki oraz jelita grubego — zwykle w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i folinianem wapnia lub sodu [1].

Paklitaksel jest dwuterpenem otrzymywanym z kory cisu *Taxus brevifolia*. Paklitaksel stabilizuje mikrotubule, zapobiegając ich depolimeryzacji. Lek powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubul w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Stosuje się go w terapii raka przełyku [1].

Streptozocyna jest cytostatykiem otrzymywanym ze szczepu *Streptomyces acromogenes*. Należy do grupy pochodnych nitrozomocznika. Hamuje syntezę DNA i RNA. Działa szczególnie na komórki wysp trzustkowych. Lek jest stosowany w terapii guzów neuroendokrynnych, zwłaszcza trzustki [1].

Winblastyna jest alkaloidem otrzymywanym z *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*, rodz. *Apocynaceae*). Cytostatyk hamuje tworzenie się wrzeciona kariokinetycznego w komórce i w rezultacie powoduje zatrzymanie mitozy w fazie metafazy. Wiążąc się z wewnątrzkomórkową proteiną — tubuliną, nie dopuszcza do powstania mikrotubul biorących udział w procesach mitozy. Winblastyna stosowana jest w terapii płaskonabłonkowego raka przełyku [1].

W chemioterapii nowotworów przewodu pokarmowego wykorzystuje się: zjawisko biomodulacji, wysokie dawki folinianu wapnia lub sodu i 5-fluorouracylu oraz ciągle wlewy dożylnie.

Celem biomodulacji jest zwiększenie skuteczności i/lub zmniejszenie toksyczności leku pod wpływem innej substancji. Podstawowym lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w terapii nowotworów przewodu pokarmowego jest 5-fluorouracyl. Stąd też najlepiej poznano sposoby jego biomodulacji. Do biomodulatorów 5-fluorouracylu należą: folinian

wapnia, folinian sodu, interferon α , interferon γ i cisplatyna. Folinian wapnia wykazuje pośrednie działanie na DNA poprzez nasilanie blokady syntetazy tymidylowej. Interferon α działa pośrednio na DNA prawdopodobnie poprzez wzmacnianie anabolizmu 5-fluorouracylu. Najistotniejsze klinicznie działanie biomodulacyjne wykazuje kwas folinowy, który jest racemiczną mieszaniną w proporcji 1:1 dwóch izomerów: l-izomeru i d-izomeru. Formą aktywną biologicznie jest tylko forma l-izomeru. Po podaniu formy racemicznej oba izomery wykazują istotne różnice farmakokinetyczne. Forma l-izomeru podlega aktywnemu transportowi błonowemu do wnętrza komórki, podczas gdy nie ma aktywnego transportu błonowego dla formy d-izomeru. Okres biologicznego półtrwania formy l-izomeru wynosi 20–30 min, podczas gdy eliminacja formy d-izomeru jest znacznie wolniejsza — okres biologicznego półtrwania tego izomeru wynosi 6–11 godzin. Kwas l-folinowy jest formułą pochodną kwasu czterohydrofoliowego, czyli czynną postacią kwasu foliowego. Uczestniczy w różnych procesach metabolicznych, między innymi w syntezie puryny, syntezie nukleotydów pirymidynowych i w metabolizmie aminokwasów. 5-fluorouracyl hamuje syntezę DNA poprzez wiązanie z enzymem syntetazą tymidylanową. Podawanie l-folinianu dwusodowego z 5-fluorouracylem powoduje powstawanie stabilnego kompleksu trzeciorzędowego składającego się z syntetazy tymidylanowej, 5-fluorodeoksyrydynomonofosforanu i 5,10-metylotetrahydrofolianu i zapewnia stałą jednoczasową biomodulację 5-fluorouracylu. Prowadzi to do zwiększonej blokady syntetazy tymidylanowej ze zwiększonym hamowaniem biosyntezy DNA, powodując zwiększenie działania cytotoksycznego w porównaniu do stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii.

Folinian dwusodowy jest formą l-izomeru tak samo skuteczną jak forma racemiczna, przy czym w porównaniu z folinianem wapnia umożliwia dwukrotne zmniejszenie całkowitej dawki leku. Ponadto folinian sodu pozostaje rozpuszczalny po zmieszaniu z 5-fluorouracylem, podczas gdy folinian wapnia zmieszany z 5-fluorouracylem ulega precypitacji do węglanu wapnia, powodując zablokowanie cewników, przez które podawane są leki [2]. Folinian sodu może być mieszany zarówno z 5-fluorouracylem, jak i oksaliplatiną. Ponadto, w odróżnieniu od folinianu wapnia, folinian sodu nie wykazuje działania kardiotoksyczne-

go wynikającego z podwyższonego stężenia wapnia w surowicy krwi, które może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, zmęczenia, osłabienia, braku apetytu, nudności i zaparć [3].

Interferon γ wykazuje pośrednie działanie na DNA przez obniżanie aktywności syntetazy tymidylowej. Z kolei cisplatyna wykazuje bezpośrednie działanie na DNA polegające na hamowaniu mechanizmów naprawczych DNA i nasilaniu blokady syntetazy tymidylowej. W terapii nowotworów przewodu pokarmowego stosuje się także metotreksat, który również jest biomodulatorem 5-fluorouracylu. Działa on na RNA przez hamowanie syntezy puryn i wzmożenie wbudowywania 5-fluorouracylu do RNA. Spośród wymienionych leków istotne znaczenie kliniczne w terapii nowotworów przewodu pokarmowego ma stosowanie folinianu wapnia, folinianu sodu i cisplatyny.

Koncepcja stosowania wysokich dawek leków w terapii nowotworów przewodu pokarmowego została zaczerpnięta z innych lokalizacji narządowych, gdzie ich stosowanie prowadzi do zwiększenia efektu terapeutycznego i prawdopodobnie umożliwia pokonanie oporności, która rozwija się podczas stosowania 5-fluorouracylu w konwencjonalnych dawkach. W terapii nowotworów przewodu pokarmowego stosuje się wysokie dawki folinianu wapnia i 5-fluorouracylu.

Stosowanie chemioterapii w ciągłych wlewach dożylnych w terapii nowotworów przewodu pokarmowego dotyczy stosowania 5-fluorouracylu i cisplatyny. Umożliwia to nie tylko permanentną ekspozycję komórek nowotworowych na działanie leku, lecz także w przypadku równoczesnego stosowania 5-fluorouracylu i cisplatyny, permanentną biomodulację 5-fluorouracylu przez cisplatinę. Należy także podkreślić zmianę profilu toksyczności leków stosowanych w ciągłych wlewach. Na przykład, stosując 5-fluorouracyl podawany w postaci krótkotrwałych wstrzyknięć, obserwuje się zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy mielotoksyczności, podczas gdy przy stosowaniu długotrwałych wlewów występuje zespół „ręka i stopa” (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa).

Obecnie w większości nowotworów nabłonkowych przewodu pokarmowego stosuje się chemioterapię wielolekową. Takie leczenie teoretycznie zwiększa skuteczność działania na nowotwory heterogenne i zapobiega selekcji klonów komórek opornych [4].

Do zasad stosowanych w chemioterapii wielolekowej należą:

1. wszystkie leki stosowane w danym schemacie chemioterapii muszą mieć udokumentowaną skuteczność w terapii danego nowotworu;
2. stosowane leki powinny wykazywać działanie synergistyczne, a mechanizmy farmakologicznego działania powinny się uzupełniać (działanie addytywne);
3. działania niepożądane stosowanych leków nie powinny się „nakładać” – unikanie tak zwanej toksyczności sumacyjnej;
4. w ustalaniu dawek i częstotliwości podawania leków należy kierować się kinetyką komórkową danego nowotworu;
5. leki powinny być pozbawione wzajemnej oporności krzyżowej [4].

Chemioterapia nowotworów przewodu pokarmowego, podobnie jak innych nowotworów, może mieć charakter leczenia: radykalnego w skojarzeniu z radioterapią, przedoperacyjnego, uzupełniającego i paliatywnego. Przykładem stosowania chemioterapii jako leczenia radykalnego w skojarzeniu z radioterapią jest terapia płaskonabłonkowego raka przełyku i terapia raka odbytu. Chemioterapia przedoperacyjna może mieć charakter leczenia neoadiuwantowego (przypadki pierwotnie resekcyjne) lub indukcyjnego (przypadki pierwotnie nieresekcyjne).

Do argumentów przemawiających za stosowaniem leczenia przedoperacyjnego należy zaliczyć [4, 5]:

- na ogół lepszą tolerancję chemioterapii przedoperacyjnej niż pooperacyjnej;
- uniknięcie opóźnienia rozpoczęcia leczenia systemowego wynikającego z przeprowadzonej operacji;
- wczesne rozpoczęcie leczenia mikroprzerzutów i zmniejszenie ryzyka tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe uwolnione w czasie operacji;
- możliwość oceny skuteczności leczenia przedoperacyjnego na podstawie oceny odpowiedzi histopatologicznej;
- zmniejszenie prawdopodobieństwa przyspieszenia wzrostu nowotworu spowodowanego zmniejszeniem jego masy w wyniku operacji i repopulacji komórek nowotworowych;
- możliwość uczynienia operacji łatwiejszą technicznie i ograniczenia jej zakresu, a w przypadkach pierwotnie nieresekcyjnych (leczenie indukcyjne) doprowadzenie do obniżenia stopnia klinicznego zaawansowania choroby (*downstaging*) i w rezultacie uczynienia przypadków pierwotnie nieresekcyjnych resekcyjnymi;

- zmniejszenie ryzyka naruszenia przez operację tkankowej euoksji, która prowadzić może do przejściowego lub trwałego niedotlenowania w obszarze pooperacyjnym i w otaczającym mikrośrodowisku, a w rezultacie do 2–3-krotnego wzrostu promieniooporności przetrwałych komórek;
- uniknięcie resekcji guza nowotworowego u pacjentów, u których wcześniej i szybko dochodzi do progresji choroby nowotworowej.

Chemioterapię przedoperacyjną stosuje się w leczeniu raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego, a w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka przełyku i odbytnicy.

Leczenie uzupełniające jest skierowane przeciw domniemanym przerzutom, dla których istnienia brakuje wykładników w wynikach badań diagnostycznych, ale których istnienie jest bardzo prawdopodobne (mikroprzerzuty) [4]. Wskazania do stosowania leczenia uzupełniającego są różne, zależnie od danego nowotworu, ale na przykład w odniesieniu do raka żołądka są to: nacieki całej grubości ściany żołądka (pT3, pT4), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przy wskaźniku co najmniej 0,2 (20%) — zajęte/wszystkie węzły chłonne, niski stopień histologicznego zróżnicowania nowotworu (G3), obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych, naciekanie pni nerwowych, naciekanie tkanki tłuszczowej. Chemioterapię uzupełniającą stosuje się w leczeniu raka żołądka w skojarzeniu z radioterapią, w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy w skojarzeniu lub bez radioterapii. Kwestią dyskusyjną pozostaje stosowanie terapii uzupełniającej w leczeniu raka dróg żółciowych i trzustki.

Chemioterapia radykalna, przedoperacyjna i uzupełniająca jest najczęściej stosowana w skojarzeniu z radioterapią.

Do radiobiologicznych przesłanek, które legły u podstaw skojarzonego leczenia — chemioradioterapii nowotworów złośliwych zarówno w leczeniu przedoperacyjnym, pooperacyjnym, jak i radykalnym, należą mechanizmy zaproponowane przez Steela [6, 7]:

- przestrzennego współdziałania (*spatial cooperation*),
- niezależnego efektu letalnego (*independent cell killing*),
- ochrony tkanek zdrowych (*normal tissue protection*),
- supra-addytywności (*supra-additivity*).

Do mechanizmów, które decydują o interakcji chemio- i radioterapii należą: osłabie-

nie naprawy uszkodzeń subletalnych, synchronizacja komórkowa, redystrybucja, repopulacja i hipoksja. W rezultacie wymienione mechanizmy prowadzą do zwiększonej skuteczności leczenia skojarzonego — chemioradioterapii poprzez: modyfikacje i wzmożenie uszkodzeń popromiennych i zmniejszenie ich naprawy, zwiększenie skuteczności jednej z metod (chemioterapii lub radioterapii) przez drugą metodę, poprawę utlenowania guza po chemioterapii, ale przed radioterapią, regresję guza po radioterapii, w wyniku czego dochodzi do zmiany kinetyki proliferacji i wzrostu chemiowrażliwości nowotworu, regresję guza po chemioterapii umożliwiającą zmniejszenie obszaru napromieniania [8].

Istotnym elementem chemioterapii w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego jest terapia paliatywna, którą stosuje się u chorych z rozpoznaniem raka: żołądka, trzustki, jelita grubego i odbytnicy, w mniejszym stopniu płaskonabłonkowego raka przełyku i raka dróg żółciowych. Celem leczenia paliatywnego jest wydłużenie przeżyć i/lub poprawa jakości życia chorych.

Pod pojęciem leczenia celowanego lub ukierunkowanego molekularnie rozumie się stosowanie leków, których punktem uchwytu są prawidłowe lub zmienione w wyniku ontogenezy białka uczestniczące w kaskadzie przekazywania sygnału i kontroli podstawowych procesów życiowych komórek nowotworowych (prolifерacja, dojrzewanie, cykl komórkowy, angiogeneza, apoptoza) [9]. Do najczęściej stosowanych leków ukierunkowanych molekularnie należą przeciwciała monoklonalne oraz inhibitory kinaz.

Cetuksimab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG, skierowanym przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) — przeciwciała składającego się z mysiego fragmentu wiążącego antygen oraz ludzkich fragmentów stałych przeciwciała. Należy do rodziny receptorów z domeną kinazy tyrozynowej, przekazujących sygnał proliferacji do wnętrza komórki i występujących konstytutywnie na komórkach nabłonkowych. Nadekspresję tego białka obserwuje się w znacznym odsetku (25–80%) zaawansowanych nowotworów jelita grubego. Cetuksimab wiąże się z receptorem z wielokrotnie większym powinowactwem niż fizjologiczny ligand — EGF, blokując aktywację receptora, co w rezultacie powoduje hamowanie proliferacji komórkowej i indukowanie apoptozy. Lek

ponadto działa poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*). Cetuksimab jest stosowany w terapii raka jelita grubego u chorych z potwierdzoną ekspresją EGFR [1].

Erlotynib to niskocząsteczkowy, odwracalny inhibitor EGFR. Silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zahamowania podziału komórki i/lub jej śmierci. Jest stosowany w terapii raka trzustki [1].

Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2 κ skierowane przeciwko EGFR. Panitumumab wiąże się z EGFR z wielokrotnie większym powinowactwem niż fizjologiczny ligand — EGF, blokując wiązanie fizjologicznego ligandu i aktywację receptora. Lek jest stosowany w terapii raka jelita grubego wykazującego ekspresję genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) u chorych, u których nastąpiła progresja choroby pomimo stosowania chemioterapii [1].

Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko białku receptorowemu HER2. Trastuzumab zmniejsza ekspresję HER2 poprzez wzmożenie jego degradacji. Wykazuje działanie antyproliferacyjne, proapoptyczne i antyangiogenne. Aktywuje mechanizmy immunologiczne niszczenia komórki docelowej przez aktywację układu dopełniacza. Stosuje się go w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem gruczołowym żołądka i przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Właściwe oznaczenie receptora HER2 jest istotne dla prognozowania przebiegu choroby oraz zastosowania właściwego leczenia. Obecnie stosuje się dwie główne metody oznaczania HER2: immunohistochemiczną (IHC), która ocenia nadekspresję receptora HER2, czyli liczbę cząsteczek receptora na powierzchni komórki, oraz metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), która umożliwia określenie liczby kopii genu odpowiedzialnego na powstanie i działanie receptora HER2 (w prawidłowej komórce są 2 kopie tego genu, podczas gdy w komórce nowotworowej może być ich znacznie więcej). Skala oceny barwienia metodą IHC obejmuje 4 stopnie:

- 0 (negatywny wynik nadekspresji HER2),
- 1+ (negatywny wynik nadekspresji HER2),
- 2+ (wątpliwy wynik nadekspresji HER2)
- 3+ (dodatni wynik nadekspresji HER2).

Ogólnie, wynik badania FISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu *HER2* w komórce nowotworowej do liczby kopii chromosomu 17 jest większy lub równy 2. Nadekspresja *HER2* spotykana jest głównie w guzach typu jelitowego. Częściej też występuje w przypadku nowotworu połączenia przełykowo-żołądkowego niż w trzonie żołądka. Rokowanie u chorych z guzami *HER2* pozytywnymi jest gorsze niż u chorych z guzami *HER2* negatywnymi, ale paradoksalnie nadekspresja *HER2* umożliwia zastosowanie terapii molekularnie ukierunkowanej (celowanej). Trastuzumab jest pierwszym biologicznym lekiem, którego stosowanie wykazuje korzyść w zakresie wydłużenia mediany całkowitych przeżyć u chorych na raka żołądka. W badaniu ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*), którego wyniki przedstawiono w 2009 roku na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w Stanach Zjednoczonych, u chorych, którzy otrzymywali chemioterapię (fluorouracyl lub kapecytabinę oraz cisplatynę) w skojarzeniu z trastuzumabem uzyskano wydłużenie mediany całkowitych przeżyć w porównaniu z grupą chorych otrzymujących tylko chemioterapię. W podgrupie chorych z nadekspresją IHC2+/FISH+ lub IHC3+ leczonych chemioterapią i trastuzumabem lub samą chemioterapią mediana przeżyć wynosiła odpowiednio: 16 i 11,8 miesiąca. Trastuzumab w połączeniu z chemioterapią jest zatem nową opcją terapeutyczną dla pacjentów z nadekspresją receptora *HER2* chorych na zaawansowanego raka żołądka [10]. W pełnej, opublikowanej w 2010 roku, wersji pracy, mediana przeżycia chorych, którzy otrzymali chemioterapię i trastuzumab wyniosła 13,8 miesiąca, zaś w grupie chorych, którzy byli leczeni samą chemioterapią mediana przeżycia wyniosła 11,1 miesiąca [11]. Trastuzumab jest zalecany pacjentom z rozpoznaniem raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej i u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję *HER2* określaną jako IHC2+ potwierdzoną wynikami FISH+ lub nadekspresję określaną jako IHC3+.

W terapii guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego poza cytostatykami stosuje się również leki hormonalne.

Lanreotyd jest syntetycznym analogiem somatostatyny. Wykazuje silne powinowactwo do obwodowych receptorów somatostatyny

w przysadce, trzustce i ośrodkowym układzie nerwowym. Wykazuje działanie antyproliferacyjne na komórki nowotworowe między innymi hormonalnie czynnych guzów przewodu pokarmowego. Jest stosowany w terapii guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego [1].

Podobnie jak lanreotyd, również oktreotyd jest analogiem somatostatyny. Stosuje się go w terapii guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Łagodzi objawy związane z wydzielaniem hormonów, zwłaszcza serotoniny (zaczerwienienie skóry, biegunka). U chorych z rozpoznaniem guza *VIPoma* zmniejsza stężenie wazoaktywnego peptydu jelitowego (*VIP, vasoactive intestinal peptide*), co wyrównuje zaburzenia elektrolitowe i zmniejsza nasilenie biegunki. U chorych z rozpoznaniem *glukagonoma* zmniejsza nasilenie biegunki i stężenie glukagonu [1].

Oba analogi wykazują największe powinowactwo do receptorów podtypu 2. i 5., mniejsze do podtypu 3. i praktycznie nie wykazują powinowactwa do podtypów 1. i 4. Przeciwnowotworowe działanie obu analogów odbywa się zarówno drogą bezpośrednią poprzez wpływ na receptory obecne na błonach komórkowych, jak i pośrednią przez hamowanie wydzielania czynników wzrostu, na przykład insulinopodobnego (*IGF-1, insulin-like growth factor 1*) czy naskórkowego czynnika wzrostu EGF, modulujący wpływ na układ immunologiczny oraz indukcję apoptozy i hamowanie angiogenezy [12].

Ze stosowaniem leków w terapii nowotworów układu pokarmowego związane jest występowanie działań niepożądanych. Dzieli się je na bezpośrednie, wczesne, późne i odległe. Powikłania bezpośrednie pojawiają się w pierwszych minutach lub dniach po zastosowaniu leczenia. Są to na przykład odczyny uczuleniowe, nudności i wymioty. Odczyny uczuleniowe obserwuje się przy stosowaniu: bleomycyny, cetuksimabu, docetakselu, doksorubicyny, paklitakselu, trastuzumabu. Lekami stosowanymi w chemioterapii nowotworów układu pokarmowego, które wywołują nudności i wymioty u większości chorych, są: cisplatyna, streptozocyna, antracyklina (doksorubicyna, epirubicyna). Powikłania wczesne pojawiają się w pierwszych tygodniach po zastosowaniu leczenia, na przykład mielotoksyczność, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, łysienie.

Wystąpienie, natężenie i przebieg mielotoksyczności po podaniu leków cytotoksycznych określa sformułowane przez Jędrzejczaka [13] „prawo pięciu palców”, według którego:

- 1) czas ujawnienia mielotoksyczności zależy od uszkodzenia przez podany lek komórek proliferujących (7–14 dni) lub komórek macierzystych (30–45 dni);
- 2) nasilenie mielotoksyczności jest proporcjonalne do dawki leku;
- 3) czas trwania mielotoksyczności jest proporcjonalny do czasu podawania leku;
- 4) nasilenie uszkodzenia po następnej dawce zależy od chwili jej podania (podanie po zakończeniu odnowy po poprzedniej dawce lub wcześniejsze);
- 5) ujawnienie mielotoksyczności na obwodzie zależy dodatkowo od czasu krążenia dojrzałych komórek we krwi.

Mielotoksyczność wczesna najczęściej objawia się jako: leukopenia, neutropenia i małopłytkowość, co jest zrozumiałe, zwłaszcza, że podstawowe rodzaje krwinek: erytrocyty, trombocyty i neutrofile mają różny czas krążenia we krwi, który wynosi

odpowiednio: około 120 dni, 7–10 dni, około 8 godzin [13].

Toksyczność późna występuje w pierwszych miesiącach po zastosowaniu leczenia. Jest to między innymi: kardiomiopatia, neuropatia obwodowa, zwłóknienie płuc. Działanie kardiotoksyczne wykazują: trastuzumab, antracykliny, zwłaszcza dokсорubicyna i epirubicyna, paklitaksel, 5-fluorouracyl. Neurotoksyczność powodują: cisplatyna, oksliplatyna, paklitaksel, docetaksel, metotreksat. Do leków stosowanych w terapii nowotworów układu pokarmowego powodujących pneumotoksyczność należą: bleomycyna, mitomycyna, metotreksat, dokсорubicyna, erlotynib. Odległe działania niepożądane pojawiają się kilka miesięcy lub lat po zastosowaniu leczenia i mogą to być na przykład: uszkodzenie gonad i powstawanie wtórnych nowotworów. Zaburzenia funkcji rozrodczych występują po metotreksacie, antracyklinach, cisplatinie.

Piśmiennictwo

1. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010, tom I i II.
2. Ardalán B., Flores M.R. A new complication of chemotherapy administered via permanent indwelling central venous catheter. *Cancer* 1995; 75: 2165–2168.
3. Ardalán B., Chua L., Tian E.M. i wsp. A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 625–630.
4. Siedlecki P. Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006: 164–177.
5. Siedlecki P. Chemioterapia uzupełniająca (adiuwantowa). W: Madej G. (red.). *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999: 39–40.
6. Steel G. Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 1145–1150.
7. Steel G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother. Oncol.* 1988; 11: 31–53.
8. Hennequin C., Favaudon V. Biological basis for chemotherapy-radiotherapy interactions. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: 223–230.
9. Dziadziuszko R. Leczenie celowane w raku płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2009: 133–140.
10. Van Cutsem E., Kang Y., Chung L. i wsp. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 18S, abstract LBA 4509.
11. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687–697.
12. Grozinsky-Glasberg S., Shimon I., Korbonits M., Grossman A.B. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endoc-Related Cancer* 2008; 15: 701–720.
13. Jędrzejczak W.W. Zaburzenia hematopoezy związane z chemioterapią i radioterapią nowotworów. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006: 372–393.