

Tadeusz Deniso, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Topotekan w leczeniu chorych z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca

Topotecan in the treatment of recurrent small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii, Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 21 69
faks: (022) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC) jest nowotworem złośliwym o dużej agresywności oraz wysokim potencjale wzrostu i tworzenia przerzutów. Odpowiedź na leczenie pierwszej linii uzyskuje się często, lecz jest ona zwykle krótkotrwała. Nawrót choroby występuje u niemal wszystkich chorych w stadium choroby rozległej i znacznej części chorych w stadium choroby ograniczonej. Rokowanie u chorych z nawrotem SCLC jest złe mimo stosowania leczenia drugiej linii. Wykazano ograniczoną aktywność monoterapii i chemioterapii wielolekowej drugiej linii nawrotowego SCLC, ale czas przeżycia chorych jest krótki (mierzony w tygodniach). Wybór chemioterapii drugiej linii zależy od wielu czynników, w tym od pierwotnie zastosowanych leków i uzyskanej odpowiedzi, czasu od zakończenia pierwszego leczenia do progresji oraz stanu sprawności chorego. Topotekan jest inhibitorem topoizomerazy I o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w nawrotowym SCLC. Toksyczność leku jest przewidywalna i nie ma charakteru kumulacyjnego, z czego wynika względnie dobra tolerancja. Z tego powodu można rozważać jego zastosowanie u chorych z gorszym stopniem sprawności. Wyniki badań sugerują dobrą penetrację leku przez barierę–krew mózg, a co się z tym wiąże aktywność w leczeniu przerzutów SCLC do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie topotekaniem wpływa na poprawę jakości życia chorych na nawrotowego SCLC, co ma szczególne znaczenie w tym głównie paliatywnym zastosowaniu. Ponadto wykazano klinicznie i statystycznie znamienne wydłużenie przeżycia chorych z nawrotowym SCLC leczonych topotekaniem podawanym doustnie w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Niniejszy artykuł jest przeglądem informacji na temat zastosowania topotekanu w nawrotowym SCLC.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, choroba nawrotowa, chemioterapia drugiej linii, topotekan

ABSTRACT

Small cell lung cancer (SCLC) is an aggressive malignancy with a high propensity for early regional and distant metastasis. Response rates to first-line chemotherapy are high, but typically short-lived. Nearly all patients with extensive disease and most patients with limited disease will experience recurrent disease. The outcome of patients with recurrent SCLC is poor despite the use of second-line therapy. A number of single and multiagent chemotherapy regimens showed limited efficacy in patient with recurrent SCLC and overall survival is generally short (in the range of weeks). The choice of chemotherapy at relapse depends on many factors, including type of first-line chemotherapy and response, treatment-free interval and patient's performance status. Topotecan is a topoisomerase I inhibitor with established antitumor activity in recurrent SCLC. Topotecan has a predictable non-cumulative toxicity profile and is well tolerated, that makes this agent potentially useful in patients with poor performance status. Data suggests that topotecan penetrates the blood-brain barrier and might have activity in the

treatment of SCLC patients with brain metastases. Topotecan has been shown to provide symptom improvement in recurrent SCLC, which is predominantly palliative setting. Furthermore, evidence suggests that second-line oral topotecan extends survival in patients with relapsed, resistant SCLC by a clinically and statistically significant margin and offers a better life quality. This article reviews the clinical utility of topotecan in recurrent SCLC.

Key words: small cell lung cancer, recurrent disease, second-line chemotherapy, topotecan

Wstęp

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów na choroby nowotworowe w Polsce i na świecie. Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) jest dość jednorodnym typem histologicznym raka płuca i charakteryzuje się szybkim wzrostem, krótkim czasem podwojenia i dużym potencjałem wczesnego tworzenia przerzutów. Obecnie SCLC stanowi 15–20% wszystkich przypadków raka płuca [1]. W praktyce klinicznej wyróżnia się dwa stopnie zaawansowania — stadium choroby ograniczonej ze zmianami w obrębie jednej połowy klatki piersiowej i stadium choroby rozległej, w którym zmiany wykraczają poza ten obszar. W chwili rozpoznania u około 70–80% chorych stwierdza się stadium choroby rozległej. Mimo znacznej chemiowrażliwości oraz promieniowrażliwości wyniki leczenia chorych z rozpoznaniem SCLC pozostają niezadowolające. Mediana przeżycia chorych w stadium choroby ograniczonej wynosi 14–20 miesięcy, natomiast w stadium choroby rozległej mieści się ona w granicach 7–11 miesięcy. Przeżycie 5-letnie w stadium choroby ograniczonej dotyczy 20–25% chorych, natomiast w stadium choroby rozległej przeżycie 2-letnie dotyczy nie więcej niż 10% chorych (przeżycie 5-letnie zdarza się w tej grupie wyjątkowo) [2]. Powszechnie przyjęte standardy postępowania zalecają w stadium choroby ograniczonej jednoczesową chemioradioterapię z zastosowaniem cisplatyny i etopozydu, a następnie profilaktyczne napromienianie mózgu w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi. W stadium rozległej choroby stosuje się chemioterapię, a rola napromieniania jest ograniczona [1]. W stadium choroby ograniczonej leczenie ma przynajmniej u części chorych założenia radykalne, a w stadium rozległej choroby ma charakter postępowania paliatywnego. Niezależnie od pierwotnego zaawansowania nawrót SCLC stwierdza się u ponad 95% ogółu chorych, a mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi zaledwie 2–4 miesięcy [3]. W związku z tym ważnym zagadnieniem dotyczącym ogromnej większości chorych jest określenie optymalnego postępowania w chwili wystąpienia nawrotu nowotworu. Wobec rozsianego charakteru choroby leczeniem z wyboru w przypadku stwierdzenia nawrotu jest chemioterapia drugiej linii. W badaniach klinicznych wykazano korzyści wynikające z tego rodzaju postępowania w postaci wydłużenia przeżycia oraz poprawy jakości życia [4].

Chorych z rozpoznaniem nawrotu SCLC można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej grupy należą pacjenci, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (najczęściej cisplatyna i etopozyd — schemat PE), lub pacjenci, u których mimo osiągnięcia odpowiedzi choroba uległa progresji w czasie do 3 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia. W tej grupie nowotwór określa się jako pierwotnie oporny na leczenie. Do drugiej grupy należą chorzy, u których nawrót choroby wystąpił po okresie dłuższym niż 3 miesiące od zakończenia pierwotnego leczenia [5]. Przyjmuje się, że w grupie drugiej wskazane jest podjęcie próby uzyskania remisji pierwotnie zastosowanym programem chemioterapii. W grupie pierwszej (nowotwór oporny) podejmuje się próbę zastosowania innego niż pierwotnie schematu wielolekowej chemioterapii (np. cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna — schemat CAV), monoterapii (np. topotekan) lub objawowego leczenia w przypadku gorszego stanu ogólnej sprawności [1].

Wartość leczenia drugiej linii oraz tak zwanego leczenia ratunkowego w nawrotowym SCLC ocenia się ostrożnie, co wynika z jego zwykle mniejszej skuteczności i większego ryzyka występowania powikłań [6]. Choć do niedawna nie istniał żaden standard leczenia w tym przypadku, uwagę badaczy zwrócił topotekan. Obecnie topotekan jest lekiem o najlepiej poznanej skuteczności i tolerancji w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca [7].

Badania nad zastosowaniem topotekanu w nawrotowym drobnokomórkowym raku płuca

Topotekan jest rozpuszczalną w wodzie pochodną kamptotecyny, która wiąże się z topoizomerazą I i przez hamowanie replikacji DNA uniemożliwia proliferację komórki. Powyższy mechanizm działania powoduje, że największa aktywność leku dotyczy fazy S cyklu komórkowego, co znajduje odzwierciedlenie w zalecanym schemacie podawania. Lek może być podawany zarówno dożylnie, jak i doustnie [8]. Możliwość stosowania doustnego jest korzystna w przypadku chorych z nawrotowym SCLC, u których często stwierdza się pogorszenie stanu sprawności oraz współistnienie innych chorób.

Tabela 1. Aktywność topotekanu w nawrotowym SCLC (nowotwór chemiowrażliwy)**Table 1. Activity of topotecan in recurrent chemosensitive SCLC**

Badanie	Liczba chorych	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	TTP (tygodnie)	OS (tygodnie)
Ardizzoni i wsp. 1997 [9]	45	38	13	24	31	29	17,7	27,6
Depierre i wsp. 1997 [11]	57	14	2	12	NR	NR	10,3	25,7
Eckardt i wsp. 1996 [10]	36	19	8	11	36	NR	NR	26,6
Eckardt i wsp. 1997 [12]	168	18	6	12	NR	NR	12	30
von Pawel i wsp. 2001 [13]	54	15	4	11	30	43	13,1	25,1

ORR (*overall response rate*) — obiektywne odpowiedzi ogółem; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; TTP (*time to progression*) — czas przeżycia do progresji (mediana); OS (*overall survival — median*) — całkowity czas przeżycia (mediana); NR (*not reported*) — brak informacji

Tabela 2. Aktywność topotekanu w nawrotowym SCLC (nowotwór chemiooporny)**Table 2. Activity of topotecan in recurrent chemoresistant SCLC**

Badanie	Liczba chorych	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	OS (tygodnie)
Ardizzoni i wsp. 1997 [9]	47	6	2	4	40	43	20,4
Depierre i wsp. 1997 [11]	41	2	0	2	NR	NR	16,3
Eckardt i wsp. 1996 [10]	38	3	0	3	45	NR	20,4
Perez-Soler i wsp. 1996 [14]	28	11	0	11	17	65	20,0

ORR (*overall response rate*) — obiektywne odpowiedzi ogółem; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; OS (*overall survival — median*) — całkowity czas przeżycia (mediana); NR (*not reported*) — brak informacji

W ciągu ostatniej dekady w kilku badaniach klinicznych II i III fazy [9–15] wykazano skuteczność topotekanu w leczeniu chorych na nawrotowego SCLC, przy czym korzyści odnosiły się do różnych wskaźników skuteczności i dotyczyły chorych w okresie chemiowrażliwości i chemiooporności (tab. 1, 2).

Poza tym wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych z udziałem chorych na nawrotowego SCLC udokumentowały możliwość uzyskania poprawy jakości życia i kontroli objawów w wyniku leczenia topotekaniem [13, 15].

W piśmiennictwie najczęściej cytuje się randomizowane badanie II fazy [15], którego celem głównym było porównanie wskaźników odpowiedzi chorych na nawrotowego SCLC otrzymujących topotekan lub u których zastosowano schemat CAV. Chociaż wyniki badania były ważnym uzasadnieniem dla rejestracji topotekanu w leczeniu drugiej linii chorych na SCLC, to jednak metoda tego doświadczenia może budzić wątpliwości. Charakter badania i ograniczona liczebność próby (211 chorych) nie pozwalają na całkowicie wiarygodne porównanie wskaźników przeżycia (pod tym względem w badaniu nie stwierdzono znamienych różnic między obu

ocenianymi grupami i wykazano jedynie porównywalny efekt w zakresie wskaźników odpowiedzi). Pod względem subiektywnej poprawy (kontrola dolegliwości) lepsze wyniki uzyskano w ramieniu z topotekaniem, ale autorzy badania zastosowali uproszczony kwestionariusz oceny jakości życia. Poza tym oceniane grupy chorych różniły się istotnie pod względem płci (więcej kobiet w grupie leczonych topotekaniem) i zaawansowania choroby (znamiennie więcej chorych z przerzutami do mózgu w grupie leczonych według schematu CAV). Spośród wszystkich chorych u około 15% nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie. Wreszcie, wpływ na wyniki leczenia mogło mieć leczenie pierwszej linii — niemal 45% chorych w grupie leczonych według schematu CAV otrzymało cyklofosfamid i antracykliny w ramach pierwszej chemioterapii.

Istotną aktywność przeciwnowotworową topotekanu w leczeniu nawrotowego SCLC obserwowano w innych badaniach, które jednocześnie wykazały przewidywalną, pozbawioną charakteru kumulacyjnego i poddającą się leczeniu toksyczność hematologiczną, a także zdolność przenikania leku do ośrodkowego układu nerwowego [16, 17]. Ostatnia z wymienionych właściwości jest szcze-

gólnie istotna z powodu bardzo częstego występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w naturalnym przebiegu drobnokomórkowego raka płuca. W praktyce klinicznej liczną grupę stanowią chorzy na nawrotowego SCLC, u których stwierdza się pogorszenie stanu ogólnej sprawności i istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do chemioterapii. Interesujące w tym aspekcie obserwacje zaprezentowali Treat i wsp. [18] oraz O'Brien i wsp. [19].

Przedstawiona w 2004 roku retrospektywna analiza pięciu badań II i III fazy objęła 479 chorych leczonych topotekaniem w monoterapii [18]. W ramach analizy chorych oceniano z podziałem na podgrupy w zależności od stanu sprawności (0, I i II). U chorych w II stopniu sprawności odnotowano 17% odpowiedzi, natomiast stabilizację choroby stwierdzono u 14% chorych. Mediana czasu przeżycia do progresji w tej podgrupie chorych wyniosła 8,7 tygodnia, a mediana czasu całkowitego przeżycia osiągnęła 16 tygodni. Wartości mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie chorych w lepszym stanie sprawności (0 i I stopnie) były nieznacznie bardziej korzystne (odpowiednio 36,3 tygodnia i 25,4 tygodnia). Chorzy z upośledzonym stopniem sprawności (stopień II) odnieśli większe korzyści w zakresie obu wskaźników przeżycia po zastosowaniu chemioterapii w porównaniu z tak zwanym najlepszym leczeniem wspomagającym. Analiza wykazała również istotną poprawę w zakresie kontroli objawów u chorych z nawrotowym SCLC leczonych topotekaniem i — co ważniejsze — w przeciwieństwie do różnic w zakresie czasu przeżycia, stopień odnotowanej poprawy objawowej był zbliżony w poszczególnych podgrupach różniących się stanem sprawności. W odniesieniu do toksyczności leczenia w grupie chorych w II stopniu sprawności nieco częściej niż u chorych w stopniach sprawności 0 lub I stwierdzano niedokrwistość w stopniu III (41% wobec 27%) i małopłytkowość w stopniu IV (36% wobec 29%). W przedstawionej pracy wykazano, że skuteczność i tolerancja leczenia topotekaniem były zbliżone w grupach chorych o gorszym i lepszym stanie sprawności. Wykazano tym samym, że stosowanie topotekanu może być wartościowym leczeniem u chorych z gorszym stanem sprawności, a przy tym może wywierać korzystny wpływ na wskaźniki jakości życia. Jest to istotne w kontekście paliatywnego postępowania u chorych na SCLC w okresie nawrotu choroby.

Na uwagę zasługuje badanie III fazy oceniające skuteczność i toksyczność topotekanu podawanego drogą doustną stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu z wyłącznym postępowaniem wspomagającym u chorych z nawrotowym SCLC [19]. Najważniejszym punktem końcowym badania była ocena czasu przeżycia. Do drugoplanowych celów badania należała ocena ogólnego odsetka od-

powiedzi i przeżycia 6-miesięcznego oraz mediany całkowitego czasu przeżycia, a także stopnia kontroli objawów, wpływu na wskaźniki jakości życia i tolerancji leczenia. Populację chorych włączonych do badania poddano stratyfikacji pod względem stanu sprawności (stopnie 0 lub I i II), płci, obecności przerzutów do wątroby i czasu do progresji od chwili zakończenia pierwotnego leczenia (wartość różnicująca — 60 dni). Kryteria włączenia obejmowały obecność nawrotowego SCLC u chorych, którzy nie kwalifikowali się z różnych powodów do chemioterapii podawanej dożylnie oraz upośledzony stan sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), odpowiednią wydolność szpiku i ważnych narządów i przewidywany czas przeżycia powyżej 3 miesięcy. Do badania włączono 141 chorych, których poddano randomizacji i przydzielono do grupy, w której zastosowano najlepsze leczenie wspomagające w połączeniu z topotekaniem podawanym doustnie w dobowej dawce 2,3 mg/m² przez 5 kolejnych dni w rytmie 21-dniowym, lub do grupy, w której zastosowano wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (mediana liczby podanych cykli topotekanu w pierwszym ramieniu — 4). Wykazano znamienne wydłużenie przeżycia w grupie chorych leczonych topotekaniem w porównaniu z chorymi, u których stosowano wyłącznie leczenie wspomagające. Czas przeżycia wynosił odpowiednio 25,9 tygodnia wobec 13,9 tygodnia i różnica osiągnęła poziom znamienności ($p = 0,0104$). Wydłużenie przeżycia było najbardziej widoczne w grupie chorych o lepszym stanie sprawności. Warto jednak podkreślić, że w szczegółowej analizie podgrup także u chorych z gorszym stanem sprawności (stopień II) i chorych z nawrotem choroby przed upływem 60 dni od zakończenia pierwotnego leczenia osiągnięto znamienne wydłużenie przeżycia. W odniesieniu do drugorzędowych kryteriów oceny odnotowano poprawę jakości życia i zmniejszenie dolegliwości, szczególnie duszności i osłabienia. Toksyczność hematologiczna była wyraźnie zaznaczona, jednak nie miała charakteru kumulacyjnego; porównując toksyczność hematologiczną należy uwzględnić, że w grupie chorych leczonych wyłącznie wspomagająco nie stosowano leczenia cytotoksycznego. Natomiast w odniesieniu do istotnej (III lub IV stopień) toksyczności pozahematologicznej w grupie, w której podawano topotekan, odnotowano mniejszą częstość występowania niektórych objawów (np. duszności, osłabienia, bólu), co szczegółowo przedstawiono w tabeli 3. Jedynie u kilku procent chorych leczonych topotekaniem obserwowano występowanie nudności, wymiotów i biegunek w stopniach III lub IV (tab. 4). W badaniu tym po raz pierwszy wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia (niemal 2-krotna różnica), poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leczenia w grupie chorych z nawro-

Tabela 3. Poprawa w zakresie dolegliwości u chorych z chemiowrażliwym SCLC otrzymujących topotekan doustnie lub dożylnie [13]

Table 3. Symptom improvement in patients with chemosensitive SCLC receiving oral or intravenous topotecan

Objaw	Topotekan podawany doustnie n/N	Topotekan podawany dożylnie n/N
Ból w klatce piersiowej	8/19 (42%)	7/22 (32%)
Duszność	4/29 (14%)	9/33 (27%)
Kaszel	5/31 (16%)	8/36 (22%)
Krwipłucie	1/3 (33%)	4/10 (40%)
Anoreksja	5/27 (19%)	9/29 (31%)
Bezsensowność	8/25 (32%)	8/27 (27%)
Chrypka	5/14 (36%)	9/24 (38%)
Zmęczenie	7/33 (21%)	6/36 (17%)
Upośledzenie aktywności życiowej	8/31 (26%)	8/36 (22%)

n/N — liczba chorych, u których nastąpiła poprawa, wobec ogólnej liczby chorych

tem SCLC niekwalifikujących się do chemioterapii stosowanej dożylnie, którym podawano doustnie topotekan. Warto podkreślić, że kryterium braku możliwości zastosowania chemioterapii dożylnej wskazuje na podgrupę chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu w kontekście przewidywanych efektów chemioterapii drugiej linii. Fakt ten podkreśla znaczenie pozytywnych wyników uzyskanych w ramieniu z topotekaniem.

Dyskusja

Topotekan jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz Unii Europejskiej do stosowania w ramach chemioterapii drugiej linii u chorych na nawrotowego SCLC, u których nie ma wskazań do reindukcji z zastosowaniem pierwotnego schematu chemioterapii.

Standardowym schematem podawania topotekanu jest jego stosowanie dożylne w dobowej dawce 1,5 mg/m² w dniach 1–5 w rytmie 21 dni. W przypadku pojawienia się istotnej toksyczności hematologicznej można zmniejszyć dawkę do 1,25 mg/m² bez ryzyka pogorszenia wyników leczenia [20]. W przypadku stosowania topotekanu drogą doustną zalecaną dobową dawką jest 2,3 mg/m² (dzień 1.–5. i rytm 21-dniowy). Dobrą tolerancję i skuteczność topotekanu podawa-

Tabela 4. Toksyczność w III lub IV stopnia podczas monoterapii topotekaniem [15]

Table 4. Grade 3 or 4 toxicity of single-agent topotecan [15]

	Liczba chorych
Toksyczność hematologiczna	104
Neutropenia	92 (88,5%)
Leukopenia	90 (86,4%)
Trombocytopenia	60 (57,7%)
Niedokrwistość	44 (42,3%)
Toksyczność pozahematologiczna	107
Zmęczenie	5 (4,7%)
Nudności	4 (3,7%)
Wymioty	2 (1,9%)
Gorączka	2 (1,9%)
Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	2 (1,8%)
Anoreksja	1 (0,9%)
Biegunka	1 (0,9%)

nego doustnie w wymienionym schemacie wykazano w badaniu II fazy [21]. Biodostępność topotekanu stosowanego doustnie zawiera się w zakresie 32–44% i jest związana z dłuższym średnim okresem półtrwania w porównaniu z topotekaniem podawanym dożylnie [22, 23]. Przy porównywalnej skuteczności odnotowano także korzystny profil toksyczności hematologicznej [13]. Prowadzone są badania nad innymi schematami dawkowania, przede wszystkim nad podawaniem cotygodniowym [24, 25], które okazało się być skuteczne w leczeniu innego łitego nowotworu wrażliwego na topotekan — nawrotowego raka jajnika [26, 27].

Podsumowanie

Topotekan ma ustaloną wartość w leczeniu paliatywnym chorych z rozpoznaniem nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca. W następstwie stosowania topotekanu możliwe jest wydłużenie przeżycia, poprawa jakości życia i uzyskanie efektu łagodzącego dolegliwości przy dość dobrej tolerancji. Lek wykazuje zdolność przenikania przez barierę krew–mózg. W przypadku postaci doustnej dodatkową zaletą jest dogodny sposób i droga podawania. Potwierdzeniem powyższych wniosków jest zarejestrowanie topotekanu w leczeniu chorych na nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca, u któ-

rych nie ma wskazań do ponownego leczenia pierwotnie stosowanym schematem chemioterapii. Niemniej jednak istnieje potrzeba dalszych badań, przede wszystkim III fazy, w celu optymalizacji dawkowania oraz dostosowania schematów leczenia topotecanem do profilu poszczególnych podgrup populacji chorych z nawrotowym SCLC. Istotne będą także badania topotecanu w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, które być może przyniosą dalszy postęp w porównaniu z dotychczas uzyskanymi wynikami leczenia w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Stupp R., Monnerat C., Turrisi III A., Perry M., Leyvaraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004; 45: 105–117.
2. Krzakowski M., Orłowski T. Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2001; 29–30.
3. Huisman C., Postmus P.E., Giaccone G., Smit E.F. Second-line chemotherapy and its evaluation in small-cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999; 25: 199–206.
4. Rocha M.C., Chiappori A. Treatment of relapsed small-cell lung cancer — a focus on the evolving role of topotecan. *Lung Cancer* 2003; 40: 229–236.
5. Postmus P. Second-line for small-cell lung cancer: how-to-do-it? *Lung Cancer* 2005; 48: 263–265.
6. Postmus P.E., Smit E.F. Treatment of relapsed small-cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 4): 48–52.
7. Ardizzone A. Topotecan in the treatment of recurrent small-cell lung cancer: an update. *Oncologist* 2004; (supl. 6): 4–13.
8. Hsiang Y.H., Liu L.F. Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug camptothecin. *Canc. Res.* 1988; 48: 1722–1726.
9. Ardizzone A., Hansen H., Dombrowsky P. i wsp. 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: 2090–2096.
10. Eckardt J., Gralla R., Palmer M.C. i wsp. Topotecan (T) as second-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (SCLC): a phase II study. *Ann. Oncol.* 1996; (supl. 5): 107.
11. Depierre A., von Pawel J., Hans K. i wsp. Evaluation of topotecan (Hycamtin™) in relapsed small-cell lung cancer (SCLC). A multicentre phase II study. *Lung Cancer* 1997; (supl. 1): 35.
12. Eckardt J., Depierre A., Ardizzone A. i wsp. Pooled analysis of topotecan (T) in the second-line treatment of patients with sensitive small-cell lung cancer (SCLC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997; 16: 452.
13. von Pawel J., Gatzemeier U., Pujol J.L. i wsp. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1743–1749.
14. Perez-Soler R., Glisson B.S., Lee J.S. i wsp. Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with the topoisomerase I poison topotecan. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2785–2790.
15. von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. i wsp. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 658–667.
16. Korfel A., Oehm C., von Pawel J. i wsp. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation. A multicentre phase II study. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 1724–1729.
17. Armstrong D.K., Spriggs D., Levin J. i wsp. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent small-cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist* 2005; 10: 686–694.
18. Treat J., Huang C.H., Lane S., Levin J. Topotecan in the treatment of relapsed small-cell lung cancer patients with poor performance status. *Oncologist* 2004; 9: 173–181.
19. O'Brien M., Ciuleanu T., Tsekov H. i wsp. Survival benefit of oral topotecan plus supportive care versus supportive care alone in relapsed, resistant SCLC. *Lung Cancer* 2005; 49 (supl. 2): 53.
20. Fields S.Z., Eckardt J.R., Zhang L. i wsp. Efficacy of reduced dose of IV topotecan (T) in relapsed small-cell lung cancer (SCLC) patients. *Lung Cancer* 2000; 29 (supl. 1): 10.
21. Eckardt J.R., Palmer M.C., Fanucci M.P. i wsp. Single agent oral topotecan (OT) as first line treatment for patients with extensive disease (ED) small-cell lung cancer (SCLC) ineligible for standard therapy: a phase II study. *Lung Cancer* 2000; 29 (supl. 1): 40.
22. Schellens J.H., Creemers G.J., Beijnen J.H. i wsp. Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan: a new topoisomerase I inhibitor. *Br. J. Cancer* 1996; 73: 1268–1271.
23. Kuhn J., Rizzo J., Eckardt J. i wsp. Phase I bioavailability study of oral topotecan. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: 474.
24. Treat J. Weekly topotecan in the management of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 4): 27–31.
25. Kakolyris S., Kuoroussis C., Souglakos J. i wsp. A phase I clinical trial of topotecan given every 2 weeks in patients with refractory solid tumors. *Oncology* 2001; 61: 265–270.
26. Homesley H.D., Hall D.J., Martin D.A. i wsp. A dose-escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 394–399.
27. Morris R.T., Munkarah A., Field J. i wsp. Phase II trial of weekly topotecan in patients with potentially platinum sensitive relapsed ovarian and peritoneal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 173.