

## Κεφάλαιο 44

# Αναστολείς τοποϊσομερασών

Χ. Πανόπουλος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τοποϊσομεράσες του DNA, αποτελούν μία ομάδα ενζύμων, τα οποία υπάρχουν τόσο στα ευκαριωτικά όσο και στα προκαριωτικά κύτταρα, όπου δρουν στην τοπολογία του DNA, προκαλώντας ή καταργώντας ρήγματα των ελίκων του DNA. Οι έρευνες από την ανακάλυψή τους από τον Wang το 1971 μέχρι σήμερα έδειξαν ότι είναι απαραίτητα ένζυμα στις διαδικασίες αναπαραγωγής, αντιγραφής, μίτωσης και ανασυνδυασμού του DNA.

Έχουν εντοπισθεί πέντε τοποϊσομεράσες (I-V), από τις οποίες μόνον οι δύο (I και II) αποτελούν στόχο κυτταροστατικών παραγόντων. Οι δύο τοποϊσομεράσες I και II, ταξινομούνται έτσι ανάλογα με την ιδιότητά τους να δρουν στη μία ή στις δύο έλικες του DNA αντίστοιχα. Αμφότερες είναι πυρηνικά ένζυμα, υπεύθυνα για την τροποίηση ή την διατήρηση της δομής και της λειτουργίας του DNA. Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης I και II αποτελούν πολύ ενδιαφέρουσες κατηγορίες αντινεοπλασματικών φαρμάκων με σημαντική δράση σε διάφορες νεοπλασίες<sup>1</sup>.

### ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΗΣ I

#### Τοποϊσομεράση I

Η τοποϊσομεράση I είναι μία πρωτεΐνη 100-kb, το γονίδιο της οποίας έχει εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 20q12-13.2. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις δράσης της στην αντιγραφή του DNA. Η δράση

της δεν εξαρτάται από το ATP. Δεσμεύεται στην διπλή έλικα του DNA και τεμαχίζει μία από τις έλικες του διμερούς, σχηματίζοντας ταυτόχρονα έναν ισοσθενή δεσμό του DNA και του ενζύμου με το κατάλοιπο της τυροσίνης και του τεμαχισμένου DNA. Μέσα από ένα μηχανισμό περιστροφής, η αλυσίδα που δεν έχει τεμαχισθεί, μπορεί να περάσει μέσα από την εντομή, που έχει δημιουργηθεί από το ένζυμο και να απελευθερώσει την δύναμη συστροφής της διπλής έλικας του DNA.

Σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί περιέχουν υψηλότερα επίπεδα τοποϊσομεράσης I σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στον κολορροθικό καρκίνο, τον καρκίνο των ωσθηκών, την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και το διάχυτο ιστοκυτταρικό λέμφωμα και οδήγησε στη σκέψη ότι παράγοντες με δράση κατά της τοποϊσομεράσης I έχουν ενδεχομένως εκλεκτική αντινεοπλασματική δράση. Η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στην πράξη<sup>1</sup>.

#### Καμπτοθεκίνες

Η καμπτοθεκίνη απομονώθηκε από το ξύλο του Κινεζικού δένδρου *Camptotheca acuminata* από τους Wall και συνεργάτες το 1966. Το 1970 τεκμηριώθηκε η αναστολή της μακροκυτταρικής σύνθεσης από την καμπτοθεκίνη. Το 1985 διαπιστώθηκε ότι ο στόχος της καμπτοθεκίνης είναι η τοποϊσομεράση I. Η τοποϊ-

σομεράση I εκφράζεται συνεχώς κατά την διάρκεια του κυτταρικού κυκλου και επομένως πιθανολογείται η δράση των αναστολέων της και σε βραδέως αναπτυσσόμενους όγκους.

Τα ανάλογα της καμπτοθεκίνης και ιρινοτεκάνη, τα οποία εφαρμόζονται στην θεραπεία του καρκίνου είναι η τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη, τα οποία χαρακτηρίζονται από μία πεντακυκλική δομή με το ήμισυ μίας λακτόνης (κλειστός δακτύλιος) στον δακτύλιο E. Η λακτόνη έχει ιδιαίτερη σημασία για την κυτταροτοξικότητα, καθώς ο ανοικτός δακτύλιος είναι αδρανής<sup>2,3</sup>.

### **Τοποτεκάνη**

**Συνώνυμα:** Topotecan Hydrochloride

**Μηχανισμός δράσης**

Η τοποτεκάνη είναι ημισυνθετικό, υδροδιαλυτό παράγωγο της καμπτοθεκίνης, η οποία είναι κυτταροτοξικό αλκαλοειδές, που εξάγεται από το φυτό *Camptotheca acuminata*. Αναστέλει την δράση της τοποϊσομεράσης I, η οποία δημιουργεί αναστρέψιμα ρήγματα της απλής έλικας του DNA, κατά την διάρκεια της ανασύνθεσης του. Αυτά τα ρήγματα της απλής έλικας επιτρέπουν την συνέχιση της διαδικασίας της ανασύνθεσης του DNA. Η τοποτεκάνη αναστέλει αυτή την διαδικασία μέσα από την σύνδεσή της με το σύμπλοκο DNA-τοποϊσομεράση I, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Αντίθετα από την ιρινοτεκάνη, η τοποτεκάνη, ευρίσκεται σε αδρανή καρβοξυλιομένη μορφή σε ουδέτερο pH και δεν είναι προφάρμακο. Σαν αποτέλεσμα, η δράση της και η τοξικότητά της διαφέρουν από την ιρινοτεκάνη. Είναι ακτινοευαίσθητοποιός παράγοντας και είναι φάρμακο ειδικό της φάσης S του κυτταρικού κύκλου<sup>4,5</sup>.

### **Φαρμακοκινητική**

Η τοποτεκάνη, φθάνει την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1-2 ώρες. Κατανέμεται στους ιστούς κυρίως, περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 35%. Προβαίνει σε αναστρέψιμη, εξαρτημένη από το pH υδρόλυση της δραστηκής λακτόνης στην αδρανή μερφή της σε φυσιολογικό pH. Μικρό μέρος της μεταβολίζεται από τα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα στον δραστικό μεταβολίτη N-demethyltopotecan, αγνώστου κλινικής σημασίας. Απεκκρίνεται κατά 20-60% από τα ούρα. Έχει τελικό χρόνο ημιζωής 2-3 ώρες, που αυξάνεται έως και 5 ώρες όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι 20-40ml/min<sup>6,7,8</sup>.

### **Ενδείξεις**

Ενδείκνυται κυρίως για την θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, αλλά και σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

### **Ειδικές προφυλάξεις**

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20ml/min). Δεν θεωρείται ασφαλής η χορήγησή του κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Αιματολογικές:** Αναιμία 89%, σοβαρή 37% (ναδίρ σε 15 ημέρες, αποκατάσταση σε 7 ημέρες). Λευκοπενία (97%, σοβαρή 85%). Ουδετεροπενία (σοβαρή 95-97%, ναδίρ σε 12 ημέρες, αποκατάσταση σε 7 ημέρες). Θρομβοπενία (69%, σοβαρή 50%, ναδίρ σε 15 ημέρες, αποκατάσταση σε 5 ημέρες). Εμπύρετη ουδετεροπενία (25-28%).

**Οργανικά συμπτώματα:** Κόπωση (29%), πυρετός (28%)

**Δερματολογικά:** Αλωπεκία (49%)

**Γαστρεντερικά:** Χαμηλό εμετογόνο. Μπορεί να προκαλέσει ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια (32%), ναυτία (64%), στοματίτιδαΣ, αύξηση ηπατικών ενζύμωνΑ.

**Πόνος:** Κοιλιακά άλγη, αρθραλγίεςΑ, μυαλγίεςΜ.

**Αναπνευστικό:** Βήχας, δύσπνοιαΔ.

**Νεοπλασίες:** Οξείες λευχαιμίες.

**Αλληλεπιδράσεις**

Με ταυτόχρονη χορήγηση φαιντοΐνης αυξάνεται η κάθαρση της τοποτεκάνης, πιθανόν λόγω αύξησης του ηπατικού μεταβολισμού.

**Τρόπος χορήγησης**

Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών, διαλυμένο σε 100ml φυσιολογικού ορού.

**Δοσολογία**

Εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο θεραπείας. Η συνιστώμενη δόση είναι για τους ενήλικες: 1,5mg/m<sup>2</sup> (από 0,75 έως 2mg/m<sup>2</sup>), ενδοφλέβια άπαξ ημερησίως επί 5 συνεχείς ημέρες, ανά 21 ημέρες (συνολική δόση ανά κύκλο 7.5 mg/m<sup>2</sup>). Μπορεί να χορηγηθεί και σε 24ωρη έγχυση σε δόση 1,25mg/m<sup>2</sup> ανά 3-4 εβδομάδες<sup>9</sup>.

Πίνακας 1. Τροποποιήσεις δόσεων σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Κάθαρση κρεατινίνης	Δόση
40 - 60	100%
20 - 59	50%
<20	Δεν συνιστάται
Δόση σε ηπατική ανεπάρκεια	Δεν συνιστάται μείωση των δόσεων <sup>10</sup>

### **Ιρινοτεκάνη**

**Συνώνυμα:** Irinotecan hydrochloride trihydrate, CPT-11

**Μηχανισμός δράσης**

Η ιρινοτεκάνη, όπως και η τοποτεκάνη, είναι ημισυνθετικό, υδατοδιαλυτό

παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Η ιρινοτεκάνη και ο δραστικός της μεταβολίτης, SN-38, αναστέλουν την δραση της τοποϊσομεράσης I, η οποία προκαλεί αναστρέψιμα ρήγματα της μονής έλικας του DNA κατά την διάρκεια της ανασύνθεσής του. Η ιρινοτεκάνη και το SN-38 δεσμεύονται από το σύμπλεγμα τοποϊσομεράση-DNA και αναστέλουν την αναδίπλωση της έλικας του DNA, με αποτέλεσμα πρόκληση ρηγμάτων της διπλής έλικας και κυτταρικό θάνατο. Ο ακριβής ρόλος του SN-38 στην δράση της ιρινοτεκάνης δεν είναι απόλυτα γνωστός. Η ιρινοτεκάνη είναι ειδικό της φάσης S του κυτταρικού κύκλου<sup>11,12</sup>.

**Φαρμακοκινητική**

Μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ, όπου μετατρέπεται σύντομα σε SN-38 από τις ηπατικές καρμποξυεστεράσες. Απεκκρίνεται από τα ούρα κατά 11-20% ως ιρινοτεκάνη και <1% σαν SN-38 και από την χολή ως ιρινοτεκάνη κατά 25% και ως SN-38 κατά 1%. Έχει χρόνο ημιζωής 11,7±1 ώρα με δόση 340mg/m<sup>2</sup>. Ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται ανάλογα με την δόση<sup>13,14,15,16,17,18</sup>.

**Ενδείξεις**

Κολοορθικός καρκίνος, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος παγκρέατος.

**Ειδικές προφυλάξεις**

Ασθενείς, οι οποίοι έχουν προοιμίως υποβληθεί σε κοιλιακή ακτινοβολία ή ακτινοβολία στην πύελο, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας και συνιστάται μείωση των δόσεων. Συνιστάται επίσης να μη χορηγείται πριν από την παρέλευση 6 εβδομάδων από την ακτινοβολία της πύελου.

Έχει περιγραφεί απειλητικό για την ζωή σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, πυρετό και στοιχεία διάμεσης πνευμονίτιδος στην ακτινογραφία θώ-

ρακος, κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχοντα καρκίνο του πνεύμονα ή με καλοήγητη πνευμονική νόσο.

Μετρίου βαθμού υπερχοληρυθριναιμία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ουδετεροπενίας. Η χρήση της σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή.

Ατομα με σύνδρομο Gilbert, χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή δραστηριότητα του ενζύμου διφωσφορική γλουκουρονοσύλτρανσφεράση, η οποία εμπλέκεται στην αξουδετέρωση του SN-38. Επομένως το σύνδρομο Gilbert, αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας<sup>19,20,21</sup>.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Αιματολογικές:* Αναιμία (61%, σοβαρή 7%), λευκοπενία<sup>λ</sup> (63%, σοβαρή 28%), ουδετεροπενία (54%, σοβαρή 26%), θρομβοπενία<sup>θ</sup> (7%). Το ναδίρ, σε δόση 125 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία, παρατηρείται από την 15η-27η ημέρα, ενώ σε δόση 350 mg/m<sup>2</sup> ανά 3 εβδομάδες την 8η-9η ημέρα. *Κυκλοφορικό:* Βραδυκαρδία, οίδημα<sup>ο</sup>, υπόταση<sup>υ</sup>.

*Οργανικά συμπτώματα:* Πυρετός, ρίγη<sup>ρ</sup>, κόπωση<sup>κ</sup>, εφιδρώσεις<sup>ε</sup> (58%), απώλεια βάρους<sup>α</sup> (37%).

*Δερματολογικά:* Αλωπεκία (61%), ερυθρότητα προσώπου (flushing).

*Γαστρεντερικό:* Μέτρια εμετογόνο. Ανορεξία, δυσκοιλιότητα<sup>δ</sup>, αφυδάτωση<sup>α</sup>, διάρροια<sup>δ</sup> πρώιμη (51%). Μπορεί να προκαλέσει τόσο πρώιμη όσο και όψιμη διάρροια, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και φαίνεται ότι οφείλονται σε διάφορους μηχανισμούς. Η πρώιμη διάρροια παρατηρείται μέσα στο πρώτο εικοσιτετράωρο χορήγησης. Είναι συνήθως παροδική και σπάνια σοβαρή. Θεωρείται ότι αποτελεί μέρος του χολινεργικού συνδρόμου, το οποίο οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα της χολινε-

στεράσης. Μπορεί να συνυπάρχουν και άλλα συμπτώματα, όπως ρινίτις, σιαλόρροια, ερυθρότητα και κοιλιακό άλγος. Το χολινεργικό σύνδρομο παρατηρείται συνήθως με υψηλές δόσεις. Έγχυση σε χρόνο <90 λεπτών της ώρας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χολινεργικού συνδρόμου. Η πρώιμη διάρροια και το χολινεργικό σύνδρομο αντιμετωπίζονται με ατροπίνη σε δόση 0,3-0,6mg i.v. ή s.c., ενδεχομένως επαναλαμβανόμενες μέχρι τη μέγιστη δόση του 1,2mg. Η χορήγηση της ατροπίνης πρέπει να γίνεται με παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Μετά το πρώτο επεισόδιο χολινεργικού συνδρόμου, η ατροπίνη μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτικά. Διάρροια όψιμη (88%, σοβαρή 31%). Παρατηρείται μετά το πρώτο εικοσιτετράωρο και μπορεί να παραταθεί και να προκαλέσει αφυδάτωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ενίοτε απειλητικές για την ζωή. Η μέση διάρκεια της διάρροιας είναι 3 ημέρες, η οποία όμως εξαρτάται και από τον τρόπο χορήγησης (εβδομαδιαίο ή τρισεβδομαδιαίο). Η όψιμη διάρροια αντιμετωπίζεται με χορήγηση λοπεραμίδης (4mg άμεσα και κατόπιν 2mg ανά δίωρο μέχρι να σταματήσει η διάρροια για 12 ώρες. Δυσπεψία, ναυτία<sup>ν</sup> (86%, σοβαρή 17%), σιαλόρροια, στοματίτιδα<sup>σ</sup>, έμετος (67%), αύξηση ηπατικών ενζύμων<sup>α</sup> (Αλκαλικής φωσφατάσης, AST).

*Πόνος:* Κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία<sup>κ</sup>.

*Αναπνευστικό:* Βήχας, δύσπνοια<sup>δ</sup>, ρινίτις<sup>ρ</sup>

*Σύνδρομα:* Χολινεργικό σύνδρομο, αναπνευστικό σύνδρομο<sup>α</sup>.

*Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Διαλύεται σε 500ml D5W και χορηγείται σε 90 λεπτά της ώρας. Χημικά σταθερή για 24 ώρες, συνιστάται πάντως να

χορηγείται σε 6 ώρες από την διάλυσή του.

Οι συνιστώμενες δόσεις είναι: 350 mg/m<sup>2</sup> ανά 21 ημέρες ή 125mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία επί 4 εβδομάδες, σε κύκλο 6 εβδομάδων<sup>22,23,24,25,26,27</sup>.

## **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΗΣ II**

### **Τοποϊσομεράση II**

Αντίθετα με την τοποϊσομεράση I, έχουν εντοπισθεί δύο ομόλογα της τοποϊσομεράσης II, η τοποϊσομεράση IIα και η τοποϊσομεράση IIβ. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες είναι ομοδιμερή, τα οποία δεσμεύονται από το DNA, σχηματίζοντας ανεξάρτητη ενεργειακά διακοπή της διπλής έλικας του DNA. Οι δύο πρωτεΐνες συνδέονται ισοσθενώς στις διακεκομμένες έλικες του DNA και σχηματίζουν ένα τεμαχισμένο σύμπλεγμα. Το πρωτεϊνικό διμερές σταθεροποιείται και σχηματίζει μία πύλη του DNA μέσα από την οποία ένα δεύτερο άθικτο DNA διπλής έλικας μπορεί να περάσει σε μία ενεργειακά εξαρτώμενη αντίδραση. Όταν ολοκληρωθεί η δράση της τοποϊσομεράσης II εξαρτάται από το ATP. Όταν η τοποϊσομεράση II δεσμεύεται από το διμερές του DNA, διαδοχικές αντιδράσεις προκαλούν τον διχασμό των δύο συμπληρωματικών αλύσεων του DNA και οι φωσφορυλιωμένοι κλάδοι που προκύπτουν συνδέονται ισοσθενώς σε ένα ζεύγος τυροσινικών κλάδων, προκαλώντας διακοπή της διπλής έλικας.

Πολλά αντικαρκινικά φάρμακα σταθεροποιούν τα συμπλέγματα του ενζύμου με το DNA, αναστέλλοντας το επόμενο βήμα, που είναι η επανασύνδεση των αλύσεων του DNA, που έχουν υποστεί σχάση. Τα συμπλέγματα αυτά είναι αναστρέψιμα με την απομάκρυνση του

φαρμάκου.

Δύο παράγωγα της ποδοφυλοτοξίνης, η ετοποσιδίη και η τενιποσιδίη, έχουν δείξει σημαντική αντινεοπλασματική δράση, μέσω της αναστολής της τοποϊσομεράσης II<sup>28,29</sup>.

### **Ετοποσιδίη**

Συνώνυμα: VP-16

Μηχανισμός δράσης

Η ετοποσιδίη είναι ημισυνθετικό παράγωγο της ποδοφυλοτοξίνης, μιάς επιποδοφυλοτοξίνης. Αναστέλει την τοποϊσομεράση II, αναστέλλοντας κατά συνέπειαν την σύνθεση του DNA. Η ετοποσιδίη είναι φάρμακο εξηρημένο από τον κυτταρικό κύκλο, ειδικό της φάσης του κύκλου, δρώντας κυρίως στις φάσεις S και G<sub>2</sub><sup>30,31</sup>.

Φαρμακοκινητική

Μετά την χορήγησή του ανιχνεύεται στον σίελο, το ήπαρ, τον σπλήνα, τους νεφρούς, το μυομήτριο, τον υγιή εγκεφαλικό ιστό και τους εγκεφαλικούς όγκους, ελάχιστα στο πλευριτικό υγρό. Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 95% και μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Απεκκρίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα σε ποσοστό 44-60% και 16% αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7 ώρες<sup>32,33,34</sup>.

Ενδείξεις

Μικροκυτταρικός και μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, όγκοι από γεννητικά κύτταρα, όγκοι κεφαλής και τραχήλου, λεμφώματα, καρκίνος ουροδόχου κύστεως, καρκίνος τραχήλου της μήτρας, λευχαιμίες, νευροβλαστώματα και ραβδομυοσαρκώματα κ.ά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αλλεργικές αντιδράσεις: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I τοξικότητα; έχουν παρατηρηθεί, αμέσως μετά την έγ-

χυση ή κατά την διάρκεια της έγχυσης, σε ποσοστό 1-3%. Είναι σπάνιες αλλά μπορεί να είναι απειλητικές για την ζωή. Εκδηλώνονται συνήθως 5-10 λεπτά από την έγχυση και αποκαθίστανται πλήρως μετά την διακοπή της έγχυσης. Αναφέρονται πάντως και καθυστερημένες αντιδράσεις, αρκετές ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου.

**Αιματολογικές:** Λευκοπενία (ναδίρ 7-14 ημέρα), θρομβοπενίαθ (ναδίρ 9-16 ημέρα), ανάκαμψη 20<sup>η</sup> ημέρα.

**Κυκλοφορικό:** Καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση συνήθως μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση, βραδυκαρδίαβ.

**Οργανικά συμπτώματα:** Κόπωση, πυρετός.

**Δερματολογικά:** Αλωπεκία (8-66%), ερεθισμός του πρωκτού και ραγάδεςε, ερύθημα παλαμών-πελμάτωνε, υπέρχρωση δέρματοςγ, κνησμόςκ.

**Γαστρεντερικά:** Προκαλεί ανορεξίαα (10-13%), δυσκοιλιότηταδ, διάρροιαδ, βλενογονίτιδαβ, ναυτίαν-εμέτουςε (31-43%) και στοματίτιδασ. Ηπατοτοξικό στις υψηλότερες δόσεις.

**Νευρολογικά:** Περιφερική νευροπάθεια, επιλήπτικές κρίσειςε (σπάνιες), οπτική νευρίτιδαο.

**Δεύτερα πρωτοπαθή νεοπλάσματα:** Οξεία λευχαιμία (εμφάνιση μετά 2-3 χρόνια)<sup>35,36,37,38,38,40</sup>.

*Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Από του στόματος: 50-100mg καθημερινά επί 3-10 ημέρες ανά 2-3 εβδομάδες.

Ενδοφλέβια χορήγηση: 100mg/m<sup>2</sup> επί 3 ημέρες ανά 3 εβδομάδες.

Διαλύονται 0,2mg/ml και εγχύεται σε 30-60 min<sup>41,42,43,44</sup>.

### **Τενιποσίδη**

**Συνώνυμα:** VM-26

**Μηχανισμός δράσης**

Παρόμοιος με της ετοποσιδης. Προκα-

λεί βλάβη του DNA μέσω της αναστολής της τοποϊσομεράσης II. Είναι φάρμακο ειδικό της φάσης του κυτταρικού κύκλου, με δράση κυρίως στις φάσεις S και G<sub>2</sub><sup>45,46</sup>.

**Φαρμακοκινητική**

Παρατηρούνται υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς, το λεπτό έντερο και τα επινεφρίδια. Διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μεταβολίζεται στο ήπαρ (86%). Απεικκρίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα<sup>45,46,47,52,53</sup>.

**Ενδείξεις**

Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, νευροβλάστωμα, Non Hodgkin λέμφωμα, καρκίνος πνεύμονα.

**Ειδικές προφυλάξεις**

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην τενιποσίδη και σε άλλα φάρμακα με διαλύτη το cremophor EL.

Είναι δυνητικό καρκινογόνο<sup>53,54,55</sup>.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Κυκλοφορικό:** Υπόταση με ταχεία έγχυση.

**Αιματολογικές:** Ανοσοκαταστολή (ναδίρ - 14 ημέρα).

**Οργανικά συμπτώματα:**

**Δερματολογικά:** Αλωπεκία (31%). Εξαγωγήιση.

**Γαστρεντερικά:** Ναυτία-έμετος (4-11%), ΝΕδιάρροιαδ, ανορεξίαα, στοματίτιςσ.

**Νευρολογικές:** Περιφερική νευροπάθεια  
**Καρκινογέννεση:** Οξεία μυελογενής λευχαιμία. Παρατηρείται στα παιδιά, συνήθως μετά από 2-4 χρόνια. Ο κίνδυνος είναι περίπου 6%

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I:** Συχνότητα από 2-11%. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος στα παιδιά. Προκαλεί περισσότερες αντιδράσεις από την ετοποσιδη πιθανόν λόγω του cremophor. Οι αντι-

δράσεις υπερευαισθησίας αντιμετωπίζονται με την διακοπή της έγχυσης και την χορήγηση αντισταμινικών και κορτικοειδών<sup>56,57,58</sup>.

#### Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Είναι συμβατό με δεξτροζή και με φυσιολογικό ορό. Η τελική διάλυση πρέπει να έχει συγκέντρωση 1mg/ml και το διάλυμα πρέπει να χορηγείται εντός 4 ωρών. Δεν αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα. Οι δόσεις εξαρτώνται από το πρωτόκολλο θεραπείας. Η συνήθης δόση είναι 150-200mg/m<sup>2</sup> δις εβδομαδιαίως<sup>46-50,59,60</sup>.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abang AM. The clinical pharmacology of topoisomerase I inhibitors. *Seminars in Hematology* 1998;35(3 Suppl 4):13-21
2. Health Canada Therapeutic Products Programme. Notices of compliance (NOC)-Drugs. Available from <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeutic/htmleng/noc-drugs.html>. Accessed 04 December, 2000
3. Health Canada Therapeutic Products Programme. Patent register. Available from <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeutic/htmleng/patents.html>. Accessed 04 December, 2000
4. Topotecan. USP DI. Volume 1. Drug information for the health care professional. Update monographs. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc.; 24 August 2000
5. Cersosimo RJ. Topotecan: a new topoisomerase I inhibiting antineoplastic agent. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32(12):1334-43
6. Dennis MJ, Beijnen JH, Grochow LB, et al. An overview of the clinical pharmacology of topotecan. *Seminars in Oncology* 1997; 24 (1 Suppl 5):S5-12-S5-8
7. van Warmerdam LJ, Verweij J, Schellens JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan administered daily for 5 days every 3 weeks. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 1995;35(3):237-45
8. Kollmannsberger C, Mross K, Jakob A, et al. Topotecan - A novel topoisomerase I inhibitor: pharmacology and clinical experience. *Oncology* 1999;56(1):1-12
9. SmithKline Beecham Pharma. Hycamtin product monograph. Oakville, Ontario; 23 April 1999
10. O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W, et al. Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Nat Cancer Inst* 1996;88 (12):817-24
11. Pharmacia and Upjohn. Camptosar product monograph. Mississauga, Ontario; 26 August 1999
12. Irinotecan. USP DI. Volume 1. Drug information for the health care professional. 20th ed. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc.; 2000
13. Drengler RL, Kuhn JG, Schaaf LJ, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of oral irinotecan administered daily for 5 days every 3 weeks in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1999;17(2):685-96
14. Abigeres D, Chabot GG, Armand JP, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13(1):210-21
15. Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(4): 245-59
16. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2000;28(4):423-33
17. Chabot GG, Abigeres D, Catimel G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Ann Oncol* 1995;6(2):141-51
18. Ma MK, Zamboni WC, Radomski KM, et al. Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites SN-38 and APC in children with recurrent solid tumors after protracted low-dose irinotecan. *Clin Cancer Res* 2000;6(3):813-9
19. Rich TA, Kirichenko AV. Camptothecin radiation sensitization: mechanisms, schedules, and timing. *Oncology (Huntington)*

- 1998;12(8 Suppl 6):114-20
20. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol* 1997;8(10):1049-51
  21. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(18):1171-5
  22. Cersosimo RJ. Irinotecan: a new antineoplastic agent for the management of colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 1998;32(12):1324-33
  23. Bozec L, Bierling P, Fromont P, et al. Irinotecan-induced immune thrombocytopenia. *Ann Oncol* 1998;9(4):453-5
  24. Berg D. Irinotecan hydrochloride: drug profile and nursing implications of a topoisomerase I inhibitor in patients with advanced colorectal cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998;25(3):535-43
  25. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2745-51
  26. Abigeres D, Armand JP, Chabot GG, et al. Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(6):446-9
  27. Pharmacia Canada Inc. Camptosar Package Insert. Mississauga, Ontario; May 2002
  28. USPDI. Volume 1. Drug Information for the Health Care Professional. 22nd ed. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc.; 2002. p. 1426-30.
  29. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. Williams and Wilkins Company. Second Edition 1997
  30. Bristol Laboratories of Canada. Vepesid product monograph. Montreal, Quebec: Bristol-Myers Squibb Canada Inc.; March 2000.
  31. Joel SP, Clark PI, Heap L, et al. Pharmacological attempts to improve the bioavailability of oral etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;37(1-2):125-33.
  32. Dorr RT, Von-Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1994. p. 459-68.
  33. McEvoy GK, editor. AHFS 2004 Drug Information. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2004. p. 985-92.
  34. Mayne Pharma. Injectable etoposide product monograph. Montreal: Mayne Pharma Canada Inc; 2002.
  35. Siderov J, Prasad P, De Boer R, et al. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002;86(1):12-3.
  36. B.C. Cancer Agency Provincial Systemic Therapy Program. Provincial Systemic Therapy Program Policy III-20: Prevention and management of extravasation of chemotherapy. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; 1 February 2004.
  37. Marigny K AF, Burgot G, Le Gall E, Gandemer V. Particular cutaneous side effects with etoposide-containing courses: is VP-16 or etoposide phosphate responsible? *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2005;(55):244-50.
  38. B.C. Cancer Agency. SCNAUSEA Protocol Summary. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; May 1999.
  39. Siderov J, Zalberg J. Safe administration of oral etoposide after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Anticancer Drugs* 1994;5(5):602-3.
  40. Etoposide. Drug interaction facts, [book on CD-ROM]. In. St Louis, Missouri: Facts and Comparisons; 2003.
  41. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 13th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2004. p. 590-6.
  42. Jobet-Hermelin I, Mallevais M, Jacquot C, et al. Proposal of an acceptable limit concentration of released plasticizer from polyvinyl chloride in aqueous infusions. *J Pharm Clin* 1996;15:132-6.



43. The Ottawa Hospital. Parenteral Drug Therapy Manual; 2005.
44. Aronoff G, Berns J, Brier M, et al. Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for Adults. fourth ed. Philadelphia, Pennsylvania: American College of Physicians; 1999
45. Clark PI, Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clin Pharmacokin* 1987;12:223-52.
46. Reynolds JEF, ed. Martindale: The extra pharmacopoeia, 28th ed. London: Pharmaceutical Press, 1982:227.
47. Pinedo HM, Chabner BA, eds. Cancer chemotherapy/7: The EORTC cancer chemotherapy annual. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1985:98-104.
48. Knoben JE, Anderson PO, eds. Handbook of clinical drug data, 5th ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc, 1984:363.
49. Krogh CME, ed. Compendium of pharmaceuticals and specialties, 28th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1993:1334.
50. Budman DR. Investigational drugs. In: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:374-6,439-96,556-7.
51. Chabner B. Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:259,445.
52. Knoester PD, Underberg WJM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer agents in pediatric patients (review). *Anticancer Res* 1993;13: 1795-1808.
53. Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, et al. Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Clin Pharmacokin* 1987; 12:168-213.
54. Murphy SB. Secondary acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins (editorial). *J Clin Oncol* 1993; 11:199-201.
55. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1989;321:136-42.
56. Siddall SJ, Martin J, Nunn AJ. Anaphylactic reactions to teniposide. *Lancet* 1989;1:394.
57. Kellie SJ, Crist WM, Pui C, et al. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070-75.
58. O'Dwyer PJ, King SA, Fortner CL, et al. Hypersensitivity reactions to teniposide (VM-26): An analysis. *J Clin Oncol* 1986;4:1262-69.
59. Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 7th ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1992.
60. Bristol Laboratories of Canada. Vumon package insert. Candiac, Quebec.