

Received: 23.11.2011

Accepted: 06.02.2012

Published: 31.07.2012

## Cisplatyna – lek z przypadku

Cisplatin – a "by-chance" drug

Цисплатин – случайность выбора

<sup>1</sup> Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie<sup>2</sup> Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa,

e-mail: onko11@wp.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W artykule przedstawiono pochodne metali – związki platyny, które posłużyły do stworzenia niezwykle aktywnych leków onkologicznych. Leki z grupy platynowców stosowane są od 40 lat w leczeniu około 80% nowotworów złośliwych. Spośród leków zwanych metalowcami związki platyny wykorzystuje się najdłużej. Są one niezwykle aktywne w procesie niszczenia nowotworów, wykazują najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe i są stosowane w wielu programach wielolekowych. Niestety, oprócz dużej aktywności onkologicznej cisplatyna przejawia także bardzo silne własności toksyczne w stosunku do wielu narządów. Powstające kolejne, drugie i trzecie generacje leków – pochodnych platyny – mają zmniejszyć właśnie te niekorzystne efekty przy zachowaniu aktywności, a może nawet ją zwiększyć. W celu ograniczenia toksyczności wykorzystuje się także cytoprotekcję, farmakogenetykę i biologię molekularną, dążąc do wyodrębnienia aktywnych genów uczestniczących w procesie lekooporności. Celem cytoprotekcji jest ochrona i wzmocnienie zdrowych tkanek przed negatywnym działaniem chemioterapii poprzez szybką odnowę zdrowych tkanek bez zmniejszenia aktywności leków cytostaticznych. Farmakogenetyka ma na celu poznanie genów i ich wzajemnych powiązań oraz oddziaływań na stosowane leki cytostaticzne wykorzystywane w onkologii. Służy wyselekcjonowaniu chorych, u których mogą wystąpić silne efekty toksyczne wskutek stosowania określonych leków, jeszcze przed ich zastosowaniem. Historia stosowania cisplatyny w leczeniu nowotworów pokazuje, że poprawa wyników leczenia onkologicznego jest sumą działania zespołów interdyscyplinarnych: chemików, biologów i onkologów.

**Słowa kluczowe:** platyna, cisplatyna, oksaliplatyna, karboplatyna, działanie cytoprotekcyjne, farmakogenetyka

### Summary

The paper is an overview of metal-containing compounds, i.e. platinum derivatives, used to create extremely active oncologic drugs. Platinum derivatives are in use for about 40 years in the treatment of most (nearly 80%) malignant tumors. Among metal-containing drugs, platinum derivatives are longest in use; they are very active tumor-destroying agents, have a potent antitumor effect and are the basis of several multidrug protocols. Unfortunately, apart of their antitumor effect, cisplatin has also considerable toxicity manifesting in many organ systems. Second- and third-generation platinum derivatives are being developed, aiming at reduction of these unfavorable effects while preserving or even enhancing its antitumor activity. In order to reduce platinum-related toxicity, such modalities as cytoprotection, pharmacogenetics and molecular biology are resorted to, aiming at isolation of active genes participating in the development of drug resistance. The aim of cytoprotection is to protect and strengthen normal tissues against deleterious impact of chemotherapy by rapid regeneration of healthy tissue, with no reduction of activity of cytostatic drugs. Pharmacogenetics aims at discovery of genes, their interactions and responses to particular cytostatic agents used in oncology. The goal is to point-out patients most at risk of developing unacceptable toxicity, even before application of the drug. History of use of cisplatin in the treatment of tumors indicates that improvement of treatment outcomes is the sum-total of inputs of interdisciplinary teams: chemists, biologists and oncologists.

**Key words:** platinum, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, cytoprotective activity, pharmacogenetics

## Содержание

тавлены производные металлов – соединения платины, ставшие базой для создания исключительно активных онкологических лекарственных средств. ЛС из группы производных платины применяются в течение 40 лет в лечении около 80% злокачественных опухолей. Из числа лекарственных препаратов на базе производных металлов, соединения платины используют самое длительное время. Они исключительно активны в процессе уничтожения опухолей, проявляют сильнейшее противоопухолевое действие и применяются в рамках многочисленных программ, включающих комбинации разных ЛС. К сожалению, кроме большой онкологической активности цисплатин имеет также очень сильные токсические свойства, воздействующие на многие органы. Очередные создаваемые, вторые и третьи поколения лекарственных препаратов – производных платины, направлены на уменьшение именно этих неблагоприятных эффектов при сохранении активности, и даже ее повышении. Для ограничения токсичности используют также цитопротекторную терапию, фармакогенетику и молекулярную биологию, стремясь выделить активные гены, принимающие участие в процессе устойчивости к ЛС. Целью цитопротекторной терапии является защита и укрепление здоровых тканей от негативного воздействия химиотерапии за счет быстрого восстановления здоровых тканей без снижения активности цитостатических препаратов. Цель фармакогенетики – изучение генов и их взаимосвязей, а также воздействий на применяемые цитостатические препараты, используемые в онкологии. Фармакогенетика применима для выбора больных, у которых возможно возникновение сильных токсических эффектов ввиду применения определенных ЛС, еще до их применения. История применения цисплатина в лечении опухолей показывает, что улучшение результатов онкологического лечения является совокупностью действий интердисциплинарных коллективов: химиков, биологов и онкологов.

**Ключевые слова:** платина, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, цитопротекторное действие, фармакогенетика

„Doświadczenie stworzyło sztukę, brak zaś doświadczenia – przypadek”.

Aristoteles

### WSTĘP

Przypadki zapoczątkowały wiele znaczących odkryć w medycynie. Po powrocie z krótkiego urlopu we wrześniu 1928 roku Alexander Fleming stwierdził, że na pozostawionych płytkach z posianymi kulturami gronkowca wyrosła pleśń. Początkowo chciał wyrzucić płytki jako bezużyteczne, jednak przyjrząwszy się im uważnie, stwierdził, że wokół miejsc z pleśnią bakterie nie wzrastały. To spostrzeżenie przyczyniło się do rozpoczęcia badań nad właściwościami pleśni, co doprowadziło do wyizolowania grzyba *Penicillium notatum*, a następnie stworzenia antybiotyku o nazwie penicylina.

W 1965 roku fizycy Rosenberg, van Camp i Krigas prowadzili badania nad wpływem elektryczności na organizmy żywe. Badali zachowanie się drobnoustrojów pod wpływem prądu elektrycznego. Stwierdzili, iż bakterie *Escherichia coli* poddane działaniu prądu zmieniają kształt ciała na nitkowaty, stają się 300 razy większe oraz zostaje zahamowany ich podział. Wskutek tych obserwacji podobnym wpływom poddali komórki mięsaka pobrane od szczura. Komórki mięsaka poddane działaniu prądu utraciły zdolność namnażania się i obumierały. Pracując nad wyjaśnieniem zaobserwowanych zmian, naukowcy odkryli, że użyte w eksperymencie platynowe elektrody przyczyniły się do niszczenia komórek nowotworowych. Potwierdzenie tego faktu i przebadanie innych linii komórek nowotworowych, które także obumierały, sprawiło, że rozpoczęto prace nad

“Experience creates art, lack of experience – coincidence”.

Aristotle

### INTRODUCTION

Chance has contributed to many significant discoveries in medicine. In September 1928, upon return from a short holiday, Alexander Fleming noticed a growth of mold on his plates with *Staphylococcus* cultures. Initially, he intended to dispose of these plates as useless, but after a closer inspection he noticed lack of bacterial growth around mold colonies. This observation has been the cornerstone of further research on properties of molds and has led to isolation of the fungus *Penicillium notatum* and to synthesis of the antibiotic – penicillin.

In 1965, physicists Rosenberg, van Camp and Krigas studied the effect of electricity on living organisms, notably the behavior of microbes expose to electric current. They noticed that bacteria *Escherichia coli* subjected to alternating current change their body shape to filiform, become 300-fold larger and their proliferation is arrested. These observations have led them to perform similar experiments on sarcoma cells harvested from a rat. Sarcoma cells subjected to electric current have lost their ability to proliferate and died. Trying to elucidate this phenomenon, investigators discovered that platinum electrodes used in this experiment contributed to the destruction of tumor cells. Confirmation of this finding and study of other tumor cell lines, which also died, has initiated further research and development of an antitumor, platinum-based drug. Ultimately, on December 19<sup>th</sup>, 1978,

stworzeniem leku cytostaticznego w oparciu o platynę. Tak powstał lek cytostaticzny cisplatyna, którą 19 grudnia 1978 roku US Food and Drug Administration zarejestrowała do leczenia chorych na raka jądra i jajnika<sup>(1-4)</sup>.

### WŁASNOŚCI PLATYNY

Platyna należy do platynowców, związków, które ze względu na swoje specyficzne właściwości znalazły szerokie zastosowanie w medycynie – w postaci elementarnej jako materiał, z którego produkowane są różnego rodzaju implanty, lub w postaci różnych związków chemicznych, np. leków.

Do organizmu człowieka platyna dostaje się drogą pokarmową w spożywanych roślinach zanieczyszczonych platynowcami oraz przez skórę w bezpośrednim kontakcie w miejscu pracy jubilerów czy pielęgniarek przygotowujących do wstrzyknięć leki cytostaticzne. Może być także podawana dożylnie podczas leczenia nowotworów złośliwych. Leki cytostaticzne na bazie platyny to cisplatyna i jej pochodne: karboplatyna i oksaliplatyna, których budowę przedstawiono na rys. 1.

Platyna akumulowana jest w organizmie ludzkim w wątrobie, macicy i nerkach, jej toksyczność zależy od stopnia utlenienia. Najmniej szkodliwa jest platyna w postaci elementarnej i jej nierozpuszczalnych związków, np. PtO<sub>2</sub>, PtCl<sub>4</sub>. Najsilniejsze właściwości toksyczne mają związki kompleksowe, tj. cisplatyna, która działa na DNA komórek.

Platyna i jej związki bywają również powodem alergii, co objawia się podrażnieniem błon śluzowych oraz skóry. Mogą nawet wywołać astmę oskrzelową. Długotrwałe narażenie organizmu na działanie platyny powoduje spadek zawartości hemoglobiny we krwi, doprowadzając do anemii, zaburzeń funkcji wątroby lub uszkodzenia nerek. Związki platyny wiążą się z białkami surowicy krwi, a następnie są wydalane z organizmu wraz z moczem. Cisplatyna jest nieorganicznym kompleksem o działaniu cytostaticznym, podaje się ją drogą dożylną, dotętniczą lub dootrzewnową; podana do ustnie nie wchłania się do krwiobiegu<sup>(5)</sup>.

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania leku zawierającego cisplatynę jest podobny do mechanizmu działania związków alkilujących, jednak odmienna jest jego toksyczność. Jak wszystkie leki alkilujące, cisplatyna należy do cytostatyków fazowo niespecyficznych, swoistych dla cyklu komórkowego; *in vitro* najbardziej wrażliwa na jej działanie jest faza G1. Cisplatyna ulega nieenzymatycznemu przekształceniu w wątrobie do kilku metabolitów, natomiast słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Około 80% jej całkowitej zawartości wiąże się z białkami osocza w ciągu dwóch godzin po podaniu leku. Frakcja leku związana z białkiem nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości cisplatyny z białkiem faza wydalania z organizmu ulega wydłużeniu lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie z moczem

cisplatin has been registered by US FDA for the treatment of testicular and ovarian cancer<sup>(1-4)</sup>.

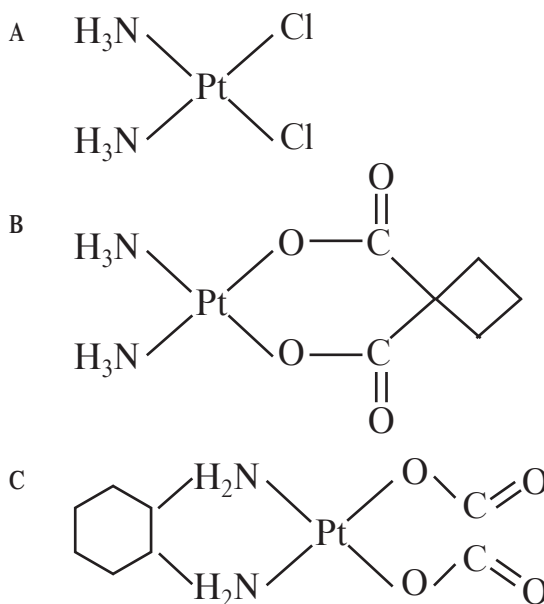
### PROPERTIES OF PLATINUM

Platinum as element belongs to the platinum family. Due to their specific properties, they are widely used in medicine, both in elementary form, as material for various implants, and as a component of several compounds used as drugs.

In normal conditions, platinum enters human body by oral route, with platinum-contaminated ingested plants or transdermally by direct contact at work, e.g. jewelers making platinum jewelry or nurses preparing cytostatics for injection. Certainly, it may also be administered intravenously in the treatment of malignant tumors. Platinum-based cytostatic drugs include cisplatin and its derivatives – carboplatin and oxaliplatin. Their chemical structure is shown in fig. 1.

Platinum accumulates in human body mainly in the liver, uterus and kidneys, whereby toxicity depends on oxidation level. Least toxic is platinum in its elementary form and as insoluble compounds, e.g. PtO<sub>2</sub>, PtCl<sub>4</sub>. Most pronounced toxicity is associated with complex molecules, e.g. cisplatin, binding with cellular DNA.

Platinum and its derivatives may also induce allergic reaction, manifesting by irritation of mucous membranes and skin, sometimes even eliciting bronchial asthma. Prolonged exposure to platinum compounds results in reduced level of blood hemoglobin, anemia, liver function disorders and renal failure. Platinum compounds bind



Rys. 1. Kompleksy platyny (II): A. cisplatyna; B. karboplatyna; C. oksaliplatyna

Fig. 1. Platinum complexes (II): A – cisplatin; B – carboplatin; C – oxaliplatin

dokonywane w okresie 84-120 godzin i waha się w granicach od 27% do 45% podanej dawki. Wydalanie platyny z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywa się niewielkie ilości cisplatyny<sup>(6)</sup>.

Po wstrzyknięciu do krwiobiegu cisplatyna znajduje się w środowisku o dość dużym stężeniu jonów chlorkowych (100 mmol/l), co obniża efektywność hydrolizy, w związku z czym większość cząsteczek pozostaje w formie objętej. Cisplatyna wnika do komórek pod wpływem biernej dyfuzji, aczkolwiek niektóre doniesienia wskazują na możliwy częściowy mechanizm aktywnego transportu kanałami transportowymi miedzi. Zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych do około 80 mmol/l wewnątrz komórki ułatwia hydrolizę, w wyniku której powstają jonowe formy cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup> i cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, które mają możliwość wnikania do komórek<sup>(7,8)</sup>.

Przyjmuje się, że przeciwnowotworowe działanie kompleksów platyny polega na tworzeniu krzyżowych wiązań między platyną a dwiema sąsiednimi cząstkami guaniny lub guaniny i adenozyne podwójnej helisy DNA. Powoduje to tworzenie wewnątrznicowych wiązań krzyżowych stanowiących ponad 60% wszystkich koordynacji cisplatyny do nici DNA<sup>(9)</sup>. Powstają również połączenia międzyciowe, które prawdopodobnie są odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie cisplatyny. Połączenie cisplatyny z DNA wywołuje lokalne zaburzenia strukturalne helisy, powodujące zmiany oddziaływań pomiędzy równoległe ułożonymi zasadami azotowymi. W efekcie następuje zahamowanie polimerazy oraz replikacji DNA komórek nowotworowych<sup>(7,10)</sup>.

Oceniając działania platyny na poziomie molekularnym u ludzi, stwierdzono obecność białka PMS2, które bierze udział w korekcie tzw. błędów sparowania DNA. Dochodzi do nich, gdy na jednej z dwóch nici DNA powstają zaburzenia sekwencji informacji genetycznej. Jeżeli wykryty defekt jest zbyt duży (np. po podaniu cisplatyny, która wchodzi w bezpośrednie interakcje z materiałem genetycznym komórki), aby możliwa była jego korekta, komórka kierowana jest na szlak apoptozy, czyli samobójczej śmierci.

## PLATYNOOPORNOŚĆ

Cisplatyna, ze względu na swoją aktywność, jest bardzo ważnym lekiem w terapii około 70-80% nowotworów. Efekt niszczenia nowotworu, a potem jego nawrót pozwala klasyfikować nowotwór do grupy tak zwanych platynoopornych lub platynowrażliwych. Jeżeli nawrót choroby nastąpi przed 6 miesiącami od chwili ukończeniu leczenia cisplatyną (tzw. nawrót wczesny), to mamy do czynienia z tzw. nowotworem platynoopornym. Jeśli wznowa choroby nastąpi po tym okresie, guz określamy jako platynowrażliwy. Podział ten jest istotny ze względu na możliwość ponownego zastosowania cisplatyny i jej pochodnych jedynie w guzach platynowrażliwych. U chorych z wczesnymi nawrotami stosujemy leczenie cytostatykami z innych grup chemicznych lub pochodnych platyny, lecz nowszej, II i III generacji.

with serum proteins and subsequently are excreted from the body with urine. Cisplatin is an inorganic complex with clear cytostatic activity, administered by intravenous, intra-arterial or intraperitoneal route. When ingested, it is not absorbed into the bloodstream<sup>(5)</sup>.

## MECHANISM OF ACTION

The mechanism of action of a platinum-based cytostatic is similar to that of alkylating agent, while its toxicity is entirely different. As any alkylating agent, cisplatin belongs to the family of non-phase-specific, cell-cycle-specific compounds. *In vitro*, most sensitive to it proved to be the G1 phase. Cisplatin undergoes non-enzymatic transformation in the liver to several metabolites, while poorly penetrates into the cerebrospinal liquor. About 80% of the total dose binds with blood plasma proteins within 2 hours after administration. Protein-bound fraction does not exert any antitumor activity. As a result of high affinity to plasma proteins, excretion phase is long and rarely complete. Cumulative urinary excretion extends over 84-120 hours and excretion ratio varies from 27% to 45% of administered dose. Fecal excretion of platinum is negligible, so as its level detected in the gall bladder and large bowel<sup>(6)</sup>.

Upon injection into the bloodstream, cisplatin enters a chloride-rich environment (about 100 mmol/L), which reduces the effectiveness of hydrolysis, keeping most cisplatin molecules in their neutral form. Cisplatin penetrates cells by passive diffusion, while there are reports indicating a possible partial active transport mechanism by copper-transporting channels. Reduction of intracellular chloride ion level to about 80 mmol/L facilitates hydrolysis, resulting in ionic forms cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup> and cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, which are able to penetrate the cells<sup>(7,8)</sup>.

It is assumed that antitumor effect of platinum complexes relies on creation of cross-bonds between platinum and two adjacent molecules of guanine or guanine and adenosine of the double helix of DNA. This creates intramolecular cross-links, accounting for about 60% of all coordinate bonds of platinum with DNA strands<sup>(9)</sup>. There are also inter-strand bonds, which are probably responsible for cytotoxic effect of cisplatin. Binding of cisplatin with DNA causes local disturbance of helical structure, resulting in altered interaction between parallel pairs of nitrogen bases. As an effect, DNA-polymerase is blocked and replication of DNA in tumor cells is stopped<sup>(7,10)</sup>.

Assessing the effect of platinum at the molecular level in humans, research confirmed the presence of the PMS2 protein, participating in correction of the so-called separation errors in DNA molecule. They occur when one of two DNA strands shows errors in sequence of genetic information. If detected error is too big (e.g. as after administration of cisplatin, directly interacting with cellular genetic material), its correction is impossible and the cell is directed towards apoptosis, i.e. suicidal cell death.



## POCHODNE PLATYNY

Pochodne platyny to związki tzw. II i III generacji, o porównywalnej lub większej aktywności przeciwnowotworowej i mniejszej toksyczności. Są to leki, które mają przełamywać zjawisko lekooporności, stanowiące powód niezadowolających wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe, oraz zwiększyć efekt niszczenia raka i wyliczenia z nowotworu.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje pojęcie lekooporności jako niemożność uzyskania podczas leczenia cytostatykami zmniejszenia się masy guza o co najmniej 50% w odniesieniu do jego masy wyjściowej. Siłą lekooporności w ocenie *in vitro* jest zdolność do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych przez 50-procentowe stężenie leku cytostatycznego. W przypadku stosowania cisplatyny mechanizm lekooporności polega na upośledzeniu transportu leku do odpowiednich struktur w komórce guza. Obecna w cytoplazmie i błonie jądrowej substancja białkowa o nazwie LRP (*lung resistance protein*) wytwarzana przez geny 16. chromosomu powoduje wydalanie leku obecnego już w komórce nowotworowej na zewnątrz. Stężenie LRP koreluje z lekoopornością także innych cytostatyków, np. doxorubicyny i winkrystyny<sup>(11)</sup>.

### **KARBOPLATYNA – LEK II GENERACJI**

Karboplatyna, wprowadzona do badań klinicznych w 1981 roku i dopuszczona do leczenia w 1998 roku, wykazuje podobny mechanizm działania, chociaż profil aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności różni się od cisplatyny. Podczas leczenia obserwowane są znacznie mniejsza nefro- i ototoksyczność oraz słabsze działanie emetogenne. Z drugiej strony karboplatyna w większym stopniu uszkadza szpik. Jej działanie mielosupresyjne zależy od dawki<sup>(12,13)</sup>.

### **OKSALIPLATYNA – LEK III GENERACJI**

Mechanizm jej działania nie został w pełni wyjaśniony, ale cytotoksyczne działanie leku zależy przede wszystkim od zahamowania replikacji DNA. Oksaliplatyna zawiera w swej cząsteczce grupę 1,2-diamino-cykloheksanową (DACH), dzięki czemu jest lekiem o większej aktywności cytotoksycznej, pozbawionym oporności krzyżowej w stosunku do cisplatyny. Działanie cytotoksyczne polega na tworzeniu krzyżowych wiązań z DNA, tak samo jak cisplatyna. Grupa DACH najprawdopodobniej hamuje procesy naprawy helisy DNA, uniemożliwiając łączenie się z nią specyficznych kompleksów białek i enzymów, które biorą udział w procesach naprawy DNA. Działanie to sprawia, że dochodzi do apoptozy komórki. Oksaliplatyna jest znacznie mniej emetogenna, neurotoksyczna oraz mielotoksyczna. Neurotoksyczność objawia się zaburzeniami czucia w obrębie dłoni, stóp i ust, nasilającymi się podczas ekspozycji na zimno. Objawy te są odwracalne i ustępują w ciągu tygodnia od zaprzestania

## PLATINUM RESISTANCE

Due to its activity, cisplatin is a cornerstone of treatment of about 70-80% of tumors. Tumoricidal effect and its subsequent recurrence enables classification of tumors into so-called platinum-resistant or platinum-sensitive. If disease recurs within 6 months after completion of cisplatin treatment (i.e. early recurrence), then the tumor is considered platinum-resistant. If recurrence takes place after this period, then the tumor is considered platinum-sensitive. This classification is important in view of subsequent repeat administration of cisplatin and its derivatives in platinum-sensitive tumors only. Patients with early recurrence should receive cytostatics of a different group or newer-generation platinum derivatives.

## PLATINUM DERIVATIVES

Platinum derivatives include the so-called second- and third-generation compounds, exerting a similar or greater antitumor activity and reduced toxicity. These drugs are designed to overcome the phenomenon of drug resistance – the main cause of poor treatment outcomes in patients with malignant tumors – enhancing the tumoricidal effect and increasing the cure rate.

World Health Organization defines the notion of drug resistance as inability to reduce tumor mass by at least 50% as compared with baseline. In the *in vitro* setting, the drug resistance force is the ability to inhibit tumor proliferation by 50% concentration of the cytostatic drug. In the case of cisplatin, the mechanism of drug resistance relies in inhibition of drug transport to target structures in tumor cells. Lung resistance protein (LRP), synthesized by genes found on chromosome 16, present in cell cytoplasm and nuclear membrane, causes expulsion of drug already present in the tumor cell. LRP level correlates with drug resistance against other cytostatics, e.g. doxorubicin and vincristine<sup>(11)</sup>.

### **CARBOPLATIN**

#### **– A SECOND-GENERATION DRUG**

Carboplatin, which entered clinical trials in 1981 and launched on the market in 1998, has a similar mechanism of action, although its antitumor activity profile and toxicity profile differs. During treatment, there is a significantly reduced nephro- and ototoxicity and milder emetogenic effect. On the other hand, carboplatin is much more myelotoxic and this myelosuppressive effect is dose-dependent<sup>(12,13)</sup>.

### **OXALIPLATIN**

#### **– A THIRD-GENERATION DRUG**

Its mechanism of action has not been fully elucidated, but cytotoxic effect of the drug depends mainly on inhibition of DNA replication. Oxaliplatin contains in its molecule the 1,2-diaminocyclohexane (DACH) group, providing

stosowania leku<sup>(14)</sup>. Aktualnie stosowana jest w leczeniu platynoopornego raka jajnika i raka jelita grubego, natomiast wskazania do stosowania leku ulegają ciągłemu rozszerzeniu ze względu na jej pozytywne działanie u chorych pierwotnie platynoopornych<sup>(5,6,14-22)</sup>.

## FARMAKOGENETYKA

Pojęcie *farmakogenetyka* zostało wprowadzone przez Vogela w 1959 roku. Jest to nauka zajmująca się badaniem różnych genów i ich wzajemnych powiązań i oddziaływań na stosowane leki cytostaticzne lub hormonalne wykorzystywane u chorych leczonych na nowotwory złośliwe. Stawia sobie za cel wyselekcjonowanie chorych, u których mogą wystąpić silne efekty toksyczne wskutek stosowania leków przeciwnowotworowych. Identyfikacja genów mających istotny pozytywny lub negatywny wpływ na leki onkologiczne przyczynia się do indywidualizacji leczenia. Poznanie genów i ich stwierdzenie u chorych przed leczeniem onkologicznym może przynieść pozytywne efekty przy zastosowaniu odpowiednio dobranych leków i zaowocować wzrostem wyleczeń chorych bez wysokich nakładów finansowych. Personalizacja leczenia, czyli indywidualna kwalifikacja do terapii w oparciu o profil genetyczny, pozwoli ograniczyć stosowanie rutynowych leków i wyeliminuje niepożądane i dokuczliwe reakcje na leczenie, co może wpłynąć także na obniżenie jego kosztów. Farmakogenetyka to leczenie przyszłości, już dziś określane mianem medycyny spersonalizowanej<sup>(23)</sup>.

## TOKSYCZNOŚĆ CISPLATYNY I JEJ POCHODNYCH

Toksyczne działanie cisplatyny jest wielonarządowe. Najsilniejsze reakcje występują ze strony układu nerwowego, przewodu pokarmowego, nerek i słuchu.

**Neurotoksyczność** leku manifestuje się objawami polineuropatii obwodowej utrudniającej chorym wykonywanie precyzyjnych ruchów palcami, np. pisanie. Wynikiem uszkodzenia nerwów obwodowych są zaburzenia słuchu, zaburzenia smaku, obniżenia napięcia mięśniowego, stwierdzany jest objaw Lhermitte'a, który polega na odczuwaniu prądu elektrycznego biegnącego wzdłuż kręgosłupa po czynnym lub biernym zgięciu karku. Obwodowa neuropatia czuciowa obserwowana jest u około 85% pacjentów leczonych preparatami platyny – u tych chorych należy obniżyć dawki leku. Niestety, u blisko 30% chorych neuropatie są nieodwracalne. Leczenie karboplatiną powoduje podobne objawy, lecz tylko u około 3% leczonych. Oksaliplatyna powoduje obwodową czuciową neuropatię tuż po podaniu leku u około 85-95% pacjentów i są to zazwyczaj zmiany łagodne, a ich nasilenie wiąże się ze wzrostem dawek leku i czasem jego stosowania<sup>(24-26)</sup>.

**Toksyczność hematologiczna** cisplatyny może powodować uszkodzenia układu biało- i czerwonekrwinkowego oraz płytek krwi. Obniżenie ilości leukocytów i trombocytów prowadzące do ciężkich reakcji organizmu stwierdza się u około 5-6% pacjentów. Trombocytopenia najczęściej

a superior cytotoxic effect without concomitant cross-resistance against cisplatin. Cytotoxic effect consists in creation of cross-bonds with DNA, just like cisplatin. The DACH group most probably inhibits repair mechanisms of the DNA helix, precluding binding therewith specific complexes of proteins and enzymes, participating in DNA repair. This results in cell apoptosis. Oxaliplatin is significantly less emetogenic, less neurotoxic and less myelotoxic. Neurotoxicity manifests by sensory disorders within hands, feet and lips, exacerbating upon exposure to cold. These symptoms are reversible and resolve within one week after discontinuation treatment<sup>(14)</sup>. Currently, the drug is used in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer and colorectal cancer, while indications for its use are continuously expanded in view of its favorable effect in patients with primary platinum-resistant tumors<sup>(5,6,14-22)</sup>.

## PHARMACOGENETICS

The term *pharmacogenetics* has been coined by Vogel in 1959. It is a branch of science focusing on study of particular genes, their correlations and response to various cytostatic and hormonal drugs used in patients with malignant tumors. Its goal is selection of patients who most probably will experience severe toxicity after exposure to antitumor medication. Identification of genes exerting a significant favorable or unfavorable effect on oncologic drugs contributes to individualization of treatment. Study of genes and confirmation of their presence in patients before institution of oncologic treatment may have a favorable effect, enabling use of the most appropriate agents, resulting in improvement of treatment outcomes without overly elevated treatment-related costs. Personalization of treatment, i.e. individual qualification for therapy based on the patient's genetic profile, may limit a routine usage of drugs and reduce adverse and bothersome reactions to treatment, which may also contribute to reduction of costs. Pharmacogenetics is a treatment modality of the future, already denoted by the term *personalized medicine*<sup>(22)</sup>.

## TOXICITY OF CISPLATIN AND ITS DERIVATIVES

Cisplatin exerts a multiorgan toxicity. Most severe reactions develop within the nervous and gastrointestinal system, kidneys and hearing.

**Neurotoxicity** manifests by symptoms of peripheral polyneuropathy, compromising precise movements of fingers, e.g. writing. Damage to peripheral nerves results in hearing deficit, taste disorders, reduced muscular tone and Lhermitte sign, consisting in feeling of "electric current" running down the back after active or passive flexion of the neck. Peripheral sensory neuropathy is seen in about 85% of patients treated with platinum derivatives. In these cases dose reduction

występuje po podaniu karboplatyny i jest obserwowana u około 25% chorych. Oksaliplatyna, w najmniejszym stopniu spośród stosowanych związków platyny, wpływa na szpik, powodując obniżenie parametrów krwi zmuszających do odstąpienia od leczenia<sup>(24,27-29)</sup>.

Objawy ze strony **przewodu pokarmowego** obserwowane są u blisko 100% chorych po podaniu cisplatyny w dawce już od 30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta. Najczęściej, bo już po godzinie, odczuwane są nudności, następnie dołączają się wymioty i anoreksja. Objawy te mogą utrzymywać się do 7 dni po zakończeniu leczenia cytostatykiem. W tym okresie może dochodzić do zaburzeń wodno-elektrolitowych i odwodnienia pacjenta. U 60% leczonych chorych obserwowana jest hipomagnezja wskutek zahamowania resorpcji zwrotnej magnezu w kanalikach nerkowych<sup>(19,30)</sup>.

**Nefrotoksyczność**, początkowo odwracalna, występuje u około 20-25% chorych. Ponieważ podawanie leku przez 2-3 tygodnie lub jednorazowo w dużych dawkach może prowadzić do trwałego uszkodzenia i niewydolności nerek, stosowanie cisplatyny połączone jest z prowadzeniem diurezy wymuszonej<sup>(29,31)</sup>. Objawy uszkodzenia nerek występują po podaniu cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przy niedostatecznym nawodnieniu. W tych przypadkach dochodzi do uszkodzenia nerek pod postacią włóknienia śródmiąższowego. Wpływ karboplatyny na nerki w porównaniu z cisplatyną jest mniejszy. Wynika to z budowy cząsteczki karboplatyny, w której dwa ligandy chlorkowe, obecne w cisplatynie, są zastąpione cząsteczką cyklobutylo-dikarboksylową, zmniejszającą nefrotoksyczność. Jest też lepiej rozpuszczana w wodzie i ulega powolniejszej hydrolizie do aktywnych kompleksów platyny<sup>(32,33)</sup>.

**Ototoksyczność**, zaburzenie słuchu, występuje u około 9-50% chorych po podaniu cisplatyny. Ototoksyczność cisplatyny po raz pierwszy opisano w 1972 roku<sup>(34)</sup> – stwierdzono, że wpływa ona na narząd Cortiego oraz błonę prążka naczyniowego, zmieniając metabolizm w komórkach słuchowych zewnętrznych i wewnętrznych, uaktywniając sodowo-potasową ATP-azę komórek rzęsatych. Doniesienia te potwierdzają obecne badania. Klinicznymi objawami ototoksycznego działania cisplatyny są upośledzenia słuchu o różnym nasileniu, początkowo w zakresie częstotliwości od 4000 do 7000 Hz, stopniowo rozszerzające się na tony średnie i niskie. Głuchocie często towarzyszą szumy uszne i zaburzenia równowagi. Zaburzenia słuchu występują w kilka dni po podaniu leku, mają charakter narastający i mogą utrzymywać się do 6 miesięcy po leczeniu, ale też mogą trwale doprowadzić do głuchoty<sup>(34-37)</sup>.

## CYTOPROTEKCJA

Stosowanie leków cytostaticznych w sposób nierozdzielny wiąże się z występowaniem powikłań lub efektów ubocznych. Efekty te po cisplatynie mogą występować w formie toksyczności ostrej, np. nefrotoksyczność, lub kumulatywnej, np. neurotoksyczność – przyczyną jest nierozróżnianie przez cytostatyki komórek nowotworowych

is warranted. Unfortunately, in nearly 30% of cases, nerve damage is irreversible. Treatment with carboplatin may induce similar symptoms, but only in about 3% of patients. Oxaliplatin induces peripheral sensory neuropathy in 85-95% of patients, but symptoms are usually mild and their severity is dose- and exposure time-dependent<sup>(24,26)</sup>.

**Hematological toxicity** of cisplatin may manifest by leuko-, erythro- and thrombocytopenia. Reduction of leukocytes' and thrombocytes' level leading to severe reactions is reported in about 5-6% of the patients. Thrombocytopenia is most often associated with application of carboplatin and is seen in about 25% of the cases. Oxaliplatin is least myelotoxic among all platinum derivatives and rarely induces a reduction of hematologic parameters necessitating discontinuation of treatment<sup>(24,27-29)</sup>.

**Gastrointestinal symptoms** are seen in nearly 100% of patients treated by cisplatin at doses starting from 30 mg/m<sup>2</sup>. The first to appear (after about one hour) is nausea, then vomiting and anorexia. These symptoms may persist for up to 7 days after discontinuation of this drug. At that time, patients may experience water-electrolyte imbalance and dehydration. About 60% of patients may suffer from hypomagnesemia due to inhibition of retrograde resorption of magnesium in renal canaliculi<sup>(19,30)</sup>.

**Nephrotoxicity**, initially reversible, develops in about 20-25% of the patients. As administration of the drug during 2-3 weeks or as a large single dose, may result in permanent renal damage and failure, application of cisplatin is usually combined with forced diuresis<sup>(29,31)</sup>. Signs of renal damage develop after platinum doses exceeding 50 mg/m<sup>2</sup> with insufficient hydration. In such cases, renal damage takes the form of parenchymal fibrosis. Renal impact of carboplatin is less severe as compared with cisplatin, due to differences in molecular structure, where two chloride ligands present in cisplatin are replaced by a much less nephrotoxic cyclo-butyl-dicarboxyl rest. It is also more water-soluble and undergoes less rapid hydrolysis to active platinum complexes<sup>(32,33)</sup>.

**Ototoxicity** resulting in hearing disorders develops in about 9-10% of patients receiving cisplatin. Cisplatin-related ototoxicity has been first described in 1972<sup>(34)</sup>. Cisplatin influences the organ of Corti and vascular strip membrane, alters the metabolism of internal and external auditory cells and activates sodium-potassium ATPase of ciliated cells. These reports were confirmed by recent studies. Clinical signs of cisplatin-related ototoxicity include hearing deficit of varying severity, initially in the 4000-7000 Hz range, later encompassing also medium- and low-frequency tones. Deafness is frequently accompanied by tinnitus and vertigo. Hearing disorders develop within days after administration of the drug, are progressive and may persist for up to 6 months after treatment or may result in permanent deafness<sup>(34-37)</sup>.

od prawidłowych. Obecnie poszukuje się substancji cytoprotekcyjnych, tj. takich, które obniżałyby toksyczność lub zwiększałyby aktywność leków przeciwnowotworowych. Grupę leków cytoprotekcyjnych podzielono na 2 klasy: **chemoprotektory** – działają wybiórczo na prawidłowe komórki i chronią je przed uszkodzeniem, bez zmniejszania skuteczności stosowanych cytostatyków, oraz **chemokorektory** – wspomagają spontaniczną odnowę po ekspozycji tkanek zdrowych na zastosowaną chemioterapię<sup>(27,30,38)</sup>. Pierwsze publikacje dotyczące działania cytoprotekcyjnego amifostyny, leku wykorzystywanego głównie w chemioterapii z zastosowaniem analogów platyny i związków alkilujących, pojawiły się na początku lat 90. Zastosowanie amifostyny (WR 2721) przed chemioterapią chroni prawidłowe tkanki, takie jak: szpik kostny, nerki, tkanka nerwowa, serce, jelita i tkanka płucna, przed efektami cytotoksycznymi czynników alkilujących, platyny, antracyklin, taksanów oraz radioterapii. Podanie amifostyny nie wpływa na zmniejszenie skuteczności działania przeciwnowotworowego promieniowania jonizującego czy cytostatyków z grupy platyny. Najnowszym cytoprotektorem w trakcie badań klinicznych jest **sylibinina** – ten flawonoid stosowany u szczurów wykazuje efekty nefroprotecyjne po podaniu cisplatyny. Efekt działania cytoprotekcyjnego sylibininy jest obserwowany po podaniu jej wraz z cisplatyną i 4-hydroperoksy-izofosfamidem (izofosfamidem) przy braku hamowania ich działania przeciwnowotworowego<sup>(39)</sup>.

### INNE PLATYNOWCE JAKO POTENCJALNE LEKI O DZIAŁANIU ANTYNOWOTWOROWYM

Poszukiwanie nowych leków o działaniu antynowotworowym wymaga dogłębnego zrozumienia procesów prowadzących do śmierci, czyli apoptozy komórki. Proces ten może przebiegać w dwojaki sposób: drogą wewnętrzną, związaną z błonowymi receptorami śmierci, i zewnętrzną, z udziałem mitochondriów. Działanie przeciwnowotworowe leku zależy od jego zdolności do doprowadzenia do apoptozy komórek nowotworowych.

Z uwagi na poważne efekty uboczne wywołane przez cisplatynę podczas leczenia chorych na nowotwory prowadzone są intensywne badania nad nowymi pochodnymi platyny lub innymi metalami z grupy platynowców. Szeroko badaną grupą związków są kompleksy zawierające jony Pt(IV) oraz inne metale, takie jak: ruten, rod i tytan<sup>(32,35,40-47)</sup>.

### POCHODNE PLATYNY(IV)

Kompleksy platyny(IV) posiadają symetrię oktaedryczną z dwoma ligandami aksjalnymi i czterema ekwatorialnymi położonymi w jednej płaszczyźnie. Zazwyczaj są to dwie trwale związane grupy amoniowe lub pierwszo- albo drugorzędowe aminy oraz dwie grupy zdolne do wymiany, takie jak aniony chlorkowe, kwasów karboksylowych czy kwasów dikarboksylowych. Wymiana tych ligandów

## CYTOPROTECTION

Use of cytostatics is inextricably bound with development of complications or side effects. Platinum-related adverse effects may take the form of acute toxicity, e.g. nephrotoxicity, or cumulative toxicity, e.g. neurotoxicity. The cause thereof is inability of cytostatics to differentiate tumor cells from normal cells. Current research focuses on cytoprotective substances, either reducing toxicity or enhancing antitumor activity of cytostatics. Cytoprotective drugs are subdivided in two classes: **chemoprotectors** (acting selectively on normal cells, protecting them against damage, without compromising antitumor efficacy) and **chemocorrectors** (enhancing spontaneous regeneration after exposure of healthy cells to chemotherapy)<sup>(27,30,38)</sup>.

First reports on cytoprotective effect of amifostine, used mainly in platinum- and alkylating agents-based chemotherapy, appeared in early '90s. Application of amifostine (WR 2721) prior to chemotherapy protects normal tissues, e.g. bone marrow, kidneys, nervous tissue, heart, bowels and lungs, against cytotoxic effect of alkylating agents, platinum, anthracyclines, taxoids and radiotherapy. Application of amifostine does not reduce antitumor efficacy of ionizing radiation or platinum-derived cytostatics.

The newest cytoprotector, still undergoing clinical trials, is **silibinin**. This flavonoid has a clear nephroprotective effect in rats exposed to cisplatin. Cytoprotective effect of silibinin is seen in relation to cisplatin and isofosfamide, while their antitumor effect is not compromised<sup>(39)</sup>.

### OTHER PLATINUM DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTITUMOR DRUGS

Research of new antitumor medications requires an in-depth understanding of processes leading to cell death or apoptosis. This phenomenon may take one of two forms: intrinsic, mediated by membrane cell-death receptors, and extrinsic, mediated by mitochondria. Antitumor effect of a particular compound depends on its ability to promote apoptosis of tumor cells.

Due to severe adverse effects elicited by cisplatin during treatment of patients affected with malignant tumors, intense research is underway on newer platinum derivatives or other metals of the platinum family. Extensive studies encompass complexes containing platinum(IV) ions as well as other metals, e.g. ruthenium, rhodium and titanium<sup>(32,35,40-47)</sup>.

### PLATINUM(IV) DERIVATIVES

Complexes containing platinum(IV) ions feature an octahedral symmetry with two axial ligands and four equatorial ligands, all located within a single plane. Usually these are two permanently bound ammonium groups or first- or second-order amines, and two exchangeable groups, e.g. chloride anions, carboxylic or dicarboxylic acids. Replacement of these ligands by water molecules



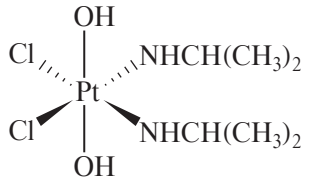
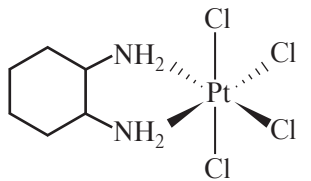
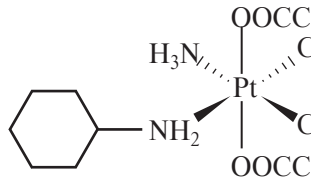
Nazwa związku Name of agent	Wzór Chemical structure	Działanie w badaniach klinicznych Activity in the clinical setting
Iproplatyna <i>Iproplatin</i>	 <p><i>Cis,trans,cis</i>-dichlorodihydroksobis(izopropylamina)platyna(IV) <i>Cis,trans,cis</i>-dichloro-dihydroxobis(isopropylamine)platinum(IV)</p>	<p>Porównywalna skuteczność z cisplatyną i karboplatiną w leczeniu zaawansowanego nowotworu jajnika, oporność krzyżowa z cisplatyną, duża mielosupresja <i>Efficacy similar to cisplatin and carboplatin in the treatment of late-stage ovarian cancer; cross-resistance with cisplatin; severe myelosuppressive effect</i></p>
Tetraplatyna <i>Tetraplatin</i>	<p>1,2-(diaminocykloheksan)tetrachloroplatyna(IV) <i>1,2-(diaminocyclohexane)tetrachloroplatinum(IV)</i></p> 	<p>W I fazie badań klinicznych silna neurotoksyczność <i>Severe neurotoxicity in phase I clinical trials</i></p>
Satraplatyna (JM 216) <i>Satraplatin (JM 216)</i>	<p>Amminadichloro(cykloheksyloamina)diocetanoplatyna(IV) <i>Amminedichloro(cyclohexylamine)diocetanoplatinum(IV)</i></p> 	<p>Preparat podawany doustnie! W I fazie badań klinicznych zaobserwowano działanie mielosupresyjne, biegunkę, wymioty. W II fazie badań porównywalna skuteczność działania do cisplatyny i karboplatyny u chorych na drobnokomórkowego raka płuc <i>Oral administration! Phase I clinical trials revealed myelosuppression, diarrhea, vomiting. Phase II clinical trials revealed efficacy similar to cisplatin and carboplatin in patients with small-cell lung cancer</i></p>

Tabela 1. Wybrane kompleksy platyny(IV) będące przedmiotem badań klinicznych  
Table 1. Selected platinum(IV) complexes undergoing clinical trials

na cząsteczki wody aktywuje kompleks, umożliwiając oddziaływanie z DNA i białkami. Związki te w porównaniu ze związkami platyny(II) mają korzystniejsze właściwości, są trwalsze kinetycznie i wolniej ulegają reakcjom podstawienia ligandów, w rezultacie występuje mniejsza reaktywność w krwiobiegu i większa ilość związku dociera do komórek nowotworowych<sup>(40-43)</sup>.

Do badań klinicznych zakwalifikowały się tylko nieliczne związki wykazujące najlepsze właściwości cytotoksyczne w badaniach przedklinicznych. W tabeli 1 przedstawiono wybrane kompleksy platyny (IV) zakwalifikowane do badań klinicznych.

Wyeliminowanie toksycznego oddziaływania cisplatyny i jej pochodnych przy jej korzystnych efektach niszczenia komórek nowotworowych spowodowałoby znaczną poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T.: Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965; 205: 698-699.
- Potemski P., Jaworski T., Płużańska A.: Postępowanie u chorych na zaawansowanego raka jajnika – część II. Rola leczenia systemowego. *Onkol. Pol.* 2002; 5: 159-165.

activates the complex, enabling interaction with DNA and proteins. Compared with platinum(II)-based compounds, these agents have a more favorable profile, are kinetically more stable and reactions of ligand exchange are much slower. Thus their reduced reactivity in the bloodstream and higher proportion of administered drug may reach tumor cells<sup>(40-43)</sup>.

Only a few agents presenting the best cytotoxic activity in preclinical phase entered clinical trials. Table 1 summarizes selected platinum(IV) complexes currently studied in the clinical setting.

Elimination of toxic effects of cisplatin and its derivatives while preserving its desirable tumor-destroying effect might result in a significant improvement of treatment outcomes in patients with malignant tumors.

- Bojanowska M., Jackowska I.: Platinum ions effect on heavy metals ions in the loessial soil. Part 1: Zinc ions. *Ochrona Środowiska i Zasobów Naturalnych* 1999; (18): 187-193.
- Bojanowska M., Jackowska I.: Effect of platinum ions on the heavy metal ions in loessial soil. Part 1: Copper ions. *Acta Agrophysica* 2001; 51: 181-187.
- Leśniewska B., Pyrżyńska K., Godlewska-Żyłkiewicz B.: Platyna i jej związki w środowisku naturalnym człowieka: czy stanowią zagrożenie? *Wiad. Chem.* 2001; 55: 331-351.
- Encyklopedia leków (2009).

7. Marqués-Gallego P., Kalayda G.V., Jaehde U. i wsp.: Cellular accumulation and DNA platination of two new platinum(II) anticancer compounds based on anthracene derivatives as carrier ligands. *J. Inorg. Biochem.* 2009; 103: 791-796.
8. Kelland L.: The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 573-584.
9. Jamieson E.R., Lippard S.J.: Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.* 1999; 99: 2467-2498.
10. Cole W.C., Wolf W.: Preparation and metabolism of a cisplatin/serum protein complex. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 30: 223-235.
11. Kozakiewicz B., Dmoch-Gajzlerska E., Kaczmarczyk M.: Lekooporność nowotworów jako przyczyna niepowodzeń leczenia onkologicznego. *Położna. Nauka i Praktyka* 2010; 4 (12): 36-39.
12. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. i wsp.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1154-1161.
13. Hongo A., Seki S., Akiyama K., Kudo T.: A comparison of in vitro platinum-DNA adduct formation between carboplatin and cisplatin. *Int. J. Biochem.* 1994; 26: 1009-1016.
14. Malinowska K., Modranka R., Kędziora J.: Leki przeciwnowotworowe stosowane w lecznictwie oraz będące w fazie badań klinicznych. *Pol. Merkur. Lekarski* 2007; 23: 165-169.
15. Johnson N.P., Hoeschele J.D., Rahn R.O.: Kinetic analysis of the in vitro binding of radioactive cis- and trans-dichlorodiammineplatinum(II) to DNA. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 30: 151-169.
16. Butour J.L., Mazard A.M., Macquet J.P.: Kinetics of the reaction of cis-platinum compounds with DNA in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 133: 347-353.
17. Judson I., Kelland L.R.: New developments and approaches in the platinum arena. *Drugs* 2000; 59 suppl. 4: 29-36, discussion 37-38.
18. Woynarowski J.M., Chapman W.G., Napier C., Raymond E.: Oxaliplatin effects on naked and intracellular DNA. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1997; 38: 311.
19. O'Dwyer P.J., Stevenson J.P., Johnson S.W.: Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs. *Drugs* 2000; 59 suppl. 4: 19-27.
20. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K. i wsp.: Chemioterapia nowotworów złośliwych. W: Buczek W. (red. wyd. pol.): *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera*. MedPharm, Wrocław 2007: 413-428.
21. Orzechowska-Juzwenko K.: Leki stosowane w leczeniu nowotworów. W: Janiec W. (red.): *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*. Tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009: 989-1022.
22. Żelazowska R., Pasternak K.: Metale szlachetne: srebro (Ag), złoto (Au), platyna (Pt) w biologii i medycynie. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007; 40: 205-209.
23. Bergmann T.K., Gréen H., Brasch-Andersen C. i wsp.: Retrospective study of the impact of pharmacogenetic variants on paclitaxel toxicity and survival in patients with ovarian cancer. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67: 693-700.
24. André T., Bensmaine M.A., Louvet C. i wsp.: Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3560-3568.
25. Go R.S., Adjei A.A.: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 409-422.
26. Misset J.T.: Oxaliplatin in practice. *Br. J. Cancer* 1998; 77 suppl. 4: 4-7.
27. Raymond E.: Chemoprotectors. Mechanisms of action and clinical applications. *Rev. Med. Interne* 1996; 17: 936-944.
28. Nilsson-Ehle P., Grubb A.: New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int. Suppl.* 1994; 47: S17-S19.
29. Higby D.J., Wallace H.J. Jr, Holland J.F.: Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 57: 459-463.
30. Gonzalez-Vitale J.C., Hayes D.M., Cvitkovic E., Sternberg S.S.: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977; 39: 1362-1371.
31. Mniszek J., Bielecki I., Sobol G.: Ocena słuchu u dzieci leczonych cisplatyną. *Pol. Merkur. Lekarski* 2009; 27: 105-108.
32. Böheim K., Bichler E.: Cisplatin-induced ototoxicity: audiometric findings and experimental cochlear pathology. *Arch. Otorhinolaryngol.* 1985; 242: 1-6.
33. Hinojosa R., Riggs L.C., Strauss M., Matz G.J.: Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am. J. Otol.* 1995; 16: 731-740.
34. Kobayashi H., Ohashi N., Watanabe Y., Mizukoshi K.: Clinical features of cisplatin vestibulotoxicity and hearing loss. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1987; 49: 67-72.
35. Wrembel-Wargocka J., Jabłońska H., Chomiczewski K.: Kliniczne zastosowanie Amifostine (WR-2721) jako preparatu chroniącego zdrowie tkanki przed uszkodzeniami wywołanymi chemioterapią i radioterapią. *Przegl. Lek.* 1996; 53: 820-825.
36. Orditura M., De Vita F., Roscigno A. i wsp.: Amifostine: a selective cytoprotective agent of normal tissues from chemoradiotherapy induced toxicity. *Oncol. Rep.* 1999; 6: 1357-1362.
37. Kostova I.: Platinum complexes as anticancer agents. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2006; 1: 1-22.
38. Hall M.D., Hambley T.W.: Platinum(IV) antitumour compounds: their bioinorganic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* 2002; 232: 49-67.
39. Dolman R.C., Deacon G.B., Hambley T.W.: Studies of the binding of a series of platinum(IV) complexes to plasma proteins. *J. Inorg. Biochem.* 2002; 88: 260-267.
40. Ciołkowski M., Budzisz E.: Kompleksy platyny (IV) jako potencjalne związki przeciwnowotworowe. *Wiad. Chem.* 2007; 61: 43-60.
41. Ang W.H., Khalaila I., Allardyce C.S. i wsp.: Rational design of platinum(IV) compounds to overcome glutathione-S-transferase mediated drug resistance. *J. Am. Chem. Soc.* 2005; 127: 1382-1383.
42. Allardyce C.S., Dyson P.J.: Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Rev.* 2001; 45: 62-69.
43. Sun X., Tsang C.N., Sun H.: Identification and characterization of metaldrug binding proteins by (metallo)proteomics. *Metallomics* 2009; 1: 25-31.
44. Richert M., Budzisz E.: Kompleksy rutenu w terapii antynowotworowej. *Wiad. Chem.* 2010; 64: 357-387.
45. Jakupec M.A., Galanski M., Keppler B.K.: Tumour-inhibiting platinum complexes – state of the art and future perspectives. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003; 146: 1-54.
46. Einhäuser T.J., Galanski M., Keppler B.K.: Determination of platinum in protein-bound CDDP and DBP by inductively coupled plasma optical emission spectrometry and electrothermal atomic absorption spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 1996; 11: 747-750.
47. Timerbaev A.R., Hartinger C.G., Aleksenko S.S., Keppler B.K.: Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. *Chem. Rev.* 2006; 106: 2224-2248.