



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2021, 2, 9-17
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

ZASTOSOWANIA KLINICZNE PAKLITAKSELU W TERAPII NOWOTWORÓW

Kinga Byk¹, Filip Charuk¹, Ewa Olędzka², Marcin Sobczak², Monika Zielińska-Pisklak^{2*}

¹Studenckie Koło Naukowe "Spektrum" przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

*autorka korespondująca, e-mail: mpisklak@wum.edu.pl

Otrzymano 17.02.2021, zaakceptowany 22.04.2021, zamieszczony 20.05.2021

STRESZCZENIE

Paklitaxel (PTX) jest naturalnym lekiem przeciwnowotworowym - alkaloidem terpenowym z grupy taksanów stosowanym w terapii raka niedrobnokomórkowego płuc, nowotworów jajnika i piersi oraz mięsaka Kaposiego. PTX daje bardzo dobry efekt terapeutyczny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Po raz pierwszy został on wyizolowany z kory cisa krótkolistnego (*Taxus brevifolia*) i wprowadzony do leczenia pod nazwą „Taxol” przez amerykańską firmę biofarmaceutyczną Bristol-Myers Squibb. Podstawowy mechanizm działania PTX polega na blokowaniu cyklu komórkowego w fazie G2/M poprzez hamowanie depolimeryzacji mikrotubul, co uniemożliwia przebieg mitozy. Ponadto PTX może powodować nekrozę komórki poprzez podziały wielobiegunowe i nieprawidłową segregację chromosomów.

SŁOWA KLUCZOWE: paklitaxel, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, immunoterapia, nab-paklitaxel.

ABSTRACT

CLINICAL APPLICATIONS OF PACLITAXEL IN CANCER THERAPY

Paclitaxel (PTX) is a natural anti-cancer drug - a terpene alkaloid from the taxane group, used in the treatment of non-small cell lung carcinoma, ovarian and breast cancer as well Kaposi's sarcoma. PTX shows a very good therapeutic effect when is used in monotherapy and in combination with other anti-cancer drugs. For the first time, it was isolated from the Pacific yew bark (*Taxus brevifolia*) and introduced into treatment under the name "Taxol" by the American biopharmaceutical company Bristol-Myers Squibb. The basic mechanism of its action consists in blocking the cell cycle during the G2/M phase by blocking depolymerization of microtubules, which inhibits mitosis. Moreover, PTX can cause cell necrosis through multipolar divisions and incorrect chromosome segregation.

KEYWORDS: paclitaxel, breast cancer, non-small cell lung cancer, immunotherapy, nab-paclitaxel.

1. Wstęp

Podstawową jednostką budującą organizm ludzki jest komórka, w której nieustannie zachodzi wiele dynamicznych procesów: komórki rosną, dzielą się, obumierają i są zastępowane nowymi. Każde zaburzenie mechanizmów kontrolujących cykl życiowy komórki może prowadzić do kancerogenezy. Powstałe komórki nowotworowe charakteryzują się nadmiernym rozrostem i utratą funkcji fizjologicznych. W zależności od typu nowotworu, choroba nowotworowa charakteryzuje się różnym przebiegiem i rokowaniem. Postać złośliwa nowotworu, w przeciwieństwie do łagodnej, ma zdolność do naciekania, angiogenezy oraz tworzenia odległych przerzutów. Tym samym jest znacznie bardziej niebezpieczna i trudniejsza do wyleczenia [1,2].

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytucji im. Marii Skłodowskiej w Warszawie, nowotwory stanowią poważny problem zdrowotny polskiego społeczeństwa, zajmując niechlubne drugie miejsce wśród przyczyn zgonów [2,3]. W oparciu o dane zamieszczone na stronie KRN, w roku 2017 liczbę zachorowań oszacowano na blisko 165 tysięcy, z czego ponad 60% zakończyła się zgonem pacjenta. Według statystyk, najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn jest rak płuca, z kolei u kobiet - rak

piersi. Jednak to ten pierwszy jest główną przyczyną śmierci u obu płci [2].

2. Współczesna farmakoterapia nowotworów

Leczenie nowotworów od wieków jest jednym z największych problemów medycznych. Mimo znacznego rozwoju wiedzy na temat procesów transformacji komórkowej i postępu technicznego wciąż są one przyczyną dużego odsetka zgonów w Polsce [2].

Idealna terapia przeciwnowotworowa powinna skutkować zniszczeniem wszystkich komórek nowotworowych pacjenta, nie powodując apoptozy komórek zdrowych. Stosowane chemioterapeutyki często zabijają tylko część zmienionych komórek i powodują jedynie zmniejszenie objętości guza, co jest spowodowane zwykle słabym dostępem substancji leczniczej do miejsca jej docelowego działania lub spadkiem jej aktywności wewnątrz guza, ze względu na specyficzne warunki występujące lokalnie, takie jak obniżone pH, zmniejszona dostępność tlenu czy obecność nowotworowych komórek macierzystych, które po zakończonej terapii mogą powodować nawrót choroby [4-10].

Obecnie farmakoterapia chorób nowotworowych obejmuje:

- A) chemioterapię - niszczenie komórek zmienionych nowotworowo lekami o działaniu cytotoksycznym lub cytostaticznym;
- B) hormonoterapię - wytwarzanie drogą hormonalną środka hamującego wzrost zmienionych komórek (nowotwory hormonowrażliwe);
- C) radioterapię - z wykorzystaniem radiofarmaceutyków;
- D) immunoterapię - niszczenie komórek przy wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych.

Do terapii nowotworów powszechnie wykorzystuje się leki cytotoksyczne i cytostaticzne, których główny mechanizm działania polega na uszkodzeniu DNA komórek rakowych i tym samym zahamowaniu ich podziałów. Główne grupy leków przeciwnowotworowych wraz z zarysem ich mechanizmu działania przedstawiono w tabeli 1 [11-17]. Spośród ośmiu przedstawionych w tabeli 1 głównych klas leków przeciwnowotworowych wyróżnia się cztery zawierające

związki chemiczne pochodzenia naturalnego: antybiotyki cytostaticzne, inhibitory topoizomeraz, alkaloidy oraz taksoidy; co ciekawe aż trzy spośród wspomnianych grup związków są pochodzenia roślinnego [11-13]. Kliniczne zastosowanie w terapii znajdują, m.in. alkaloidy barwinka (*Catarrhus roseus*), do których należą: winblastyna, winkrystyna (naturalne) oraz winorelbina, windezyna (modyfikowane syntetycznie) [14], antybiotyki antracyklinowe pozyskiwane od bakterii rodzaju *Streptomyces*: m.in. doksorubicyna, daunorubicyna, czy epirubicyna [15]. Istotne zastosowanie w leczeniu nowotworów mają także inhibitory topoizomeraz, takie jak substancja izolowana z *Camptotheca acuminata* (*Nyssaceae*) - kamptotecyna i jej syntetyczna pochodna - topotekan. Kluczowym jednak związkiem wykorzystywanym obecnie często w farmakoterapii wielu rodzajów nowotworów jest PTX należący do grupy taksanów [16-17].

Tabela 1. Główne grupy leków w leczeniu nowotworów [11-22].

Główne grupy leków	Przedstawiciele	Mechanizm działania
Leki alkilujące	Pochodne iperytu azotowego: chlormetyna, cyklofosfamid, ifosfamid Pochodne etylenoiminy: trietylenomelamina, triazykwon busulfan	Alkilując zasady azotowe prowadzi do licznych zmian struktury DNA, skutkując nieprawidłowym parowaniem zasad, tym samym prowadząc do rozpadu materiału genetycznego i śmierci komórki.
Antymetabolity	Antagoniści kwasu foliowego: metotreksat Antagoniści puryn: merkaptopuryna, tioguanina Antagoniści pirymidyn: fluorouracyl, floksurydyna	Konkurują o miejsce wiązania do odpowiednich enzymów, zaburzają syntezę nici DNA uniemożliwiając prawidłowy przebieg cyklu komórkowego, blokują ponadto cząsteczki niezbędne do syntezy materiału genetycznego.
Inhibitory topoizomeraz	Inhibitory topoizomerazy I: kamptotecyna, topotekan Inhibitory topoizomerazy II: etopozyd, tenipozyd	Blokują proces rozplatania nici DNA uniemożliwiając produkcję matrycowego RNA dla enzymów replikacyjnych i transkrypcyjnych.
Antybiotyki cytostaticzne	Antracykliny: I generacja: daunorubicyna, doksorubicyna II generacja: aklarubicyna, epirubicyna	Prowadzą do stabilizacji DNA dzięki utworzeniu spirali niemożliwej do rozplecenia lub do przerwania nici DNA czy też efektu alkilującego.
Alkaloidy	Alkaloidy barwinka: winblastyna, winkrystyna, winorelbina	Blokują cykl komórkowy oddziałując z mikrotubulami wrzeciona i prowadząc do rozpadu mikrotubul.
Taksoidy	Taksany: paklitaksel, docetaksel	Hamują depolimeryzację mikrotubul, uniemożliwiając rozdzielanie chromatyd siostrzanych i tym samym podział komórki.
Radiofarmaceutyki	Izotopy jodu (¹³¹ I, ¹²⁵ I, ¹²⁴ I, ¹²³ I) Izotopy złota (¹⁹⁸ Au) Izotopy fosforu (³² P)	Po podaniu emitują w czasie rozpadu promieniowanie, które jest odpowiednio rejestrowane, co umożliwia identyfikację guza pierwotnego, a także możliwych przerzutów. Zapewniają również precyzyjne dostarczenie dawki promieniowania, śmiertelnej jedynie dla komórek nowotworowych.
Przeciwciała	Przeciwciała monoklonalne: anty-CLA-4 - ipilimumab, tremelimumab, anty-PD-1 - niwolumab, pembrolizumab, anty-PD-L1 - MED14736, MPDL3280A	Posiadają zdolność do odwrócenia anergii limfocytów T w środowisku guza, które po otrzymaniu sygnałów aktywujących niszczą komórki nowotworowe.

3. Paklitaksel

3.1. Pochodzenie paklitakselu

W 1971 grupa naukowców z Karoliny Północnej wyizolowała PTX z kory cisu krótkolistnego (*Taxus brevifolia*) w wyniku programu prowadzonego przez NCI (ang. *National Cancer Institute*) i USDA (ang. *US Department of Agriculture*), który miał na celu poszukiwanie i identyfikację nowych związków roślinnych o właściwościach przeciwnowotworowych [23]. Obecnie jest on pozyskiwany głównie na drodze półsyntetycznej z igieł cisu europejskiego (*Taxus baccata*) [24,25]. W ciągu ostatnich lat opracowano liczne metody otrzymywania PTX na drodze syntezy chemicznej, a także wiele metod półsyntetycznych polegających na modyfikacji chemicznej odpowiednich prekursorów. Od lat 80-tych ubiegłego wieku wykorzystuje się także metodę biosyntezy PTX z wykorzystaniem kultur *in vitro* [25].

Taksany są bardzo ważnymi substancjami leczniczymi, wprowadzonymi do leczenia w latach 90' w celu leczenia nowotworów złośliwych, szczególnie aktywnymi w chemioterapii raka jajnika, raka piersi czy niedrobnokomórkowego raka płuc [24-29]. Pierwotnie z rodzaju *Taxus* wyizolowanych zostało ponad 200 związków posiadających w strukturze charakterystyczny szkielet taksanu, m.in. 10-deacetylobakatylna III i jej pochodne - PTX, cefalomanina, bakkatyna III oraz docetaksel [25]. Działanie taksanów polega na redukcji podziałów mitotycznych poprzez wiązanie się z białkami uczestniczącymi w tworzeniu mikrotubul, co uniemożliwia ich rozpad w fazie M cyklu komórkowego. Prowadzi to do powstania uszkodzonych układów mikrotubularnych, a w konsekwencji do śmierci komórki na drodze apoptozy. Kliniczne zastosowanie taksanów jest szczególnie preferowane w nowotworach charakteryzujących się szybko dzielącymi się komórkami rakowymi [27-29].

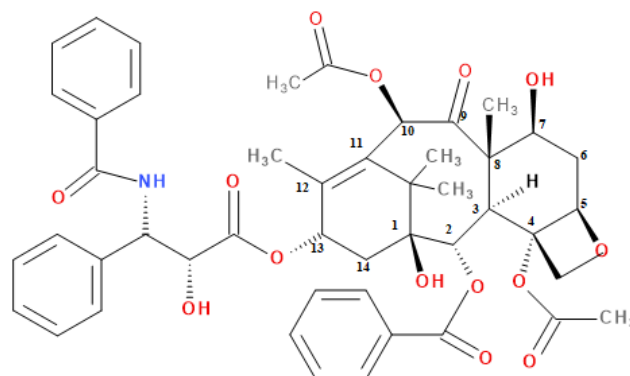
3.2. Struktura chemiczna paklitakselu

PTX jest naturalnym dwuterpenem o wzorze sumarycznym $C_{47}H_{51}NO_{14}$, składającym się z 14-członowego pierścienia taksanowego połączonego z 4-członowym pierścieniem oksetanowym. Pod względem chemicznym 14-członowy pierścień taksanu zbudowany jest z sześcioczłonowego pierścienia, zawierającego wiązanie podwójne oraz ośmio- i sześcioczłonowego nasyconego pierścienia. PTX w swojej strukturze posiada 11 stereocentrow, a jego aktywny stereoizomer przedstawiony został na ryc. 1 [24]. Zależność struktura-aktywność w przypadku PTX jest bardzo złożona. Grupa hydroksylowa przy C1, grupa benzylowa przy C2, podstawnik estrowy przy C4 oraz pierścień oksetanowy przy C4-C5 są kluczowe dla aktywności; podstawniki przy C7, C8, C9, C10 i C12 nie zmieniają zasadniczo działania PTX, ponadto zmniejszenie 8-członowego pierścienia do 7-członowego również nie powoduje istotnych zmian w działaniu. Łańcuch boczny przy C13 ma wysoki wpływ na działanie PTX, a jego modyfikacje mogą zwiększać aktywność cząsteczki lub poprawiać jej rozpuszczalność. Sam PTX jest cząsteczką hydrofobową i nierozpuszczalną w wodzie [24-26].

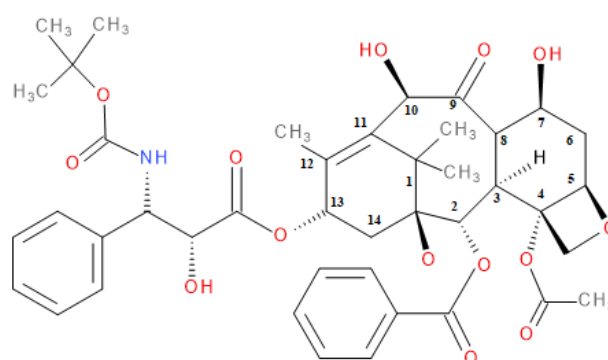
3.3. Pochodne paklitakselu

Słaba rozpuszczalność PTX w wodzie spowodowała, iż rozpoczęto poszukiwania jego analogów o lepszej rozpuszczalności, które dodatkowo byłyby mniej toksyczne i bardziej skuteczne, m.in. pod kątem wolniej rozwijającej się oporności nowotworów [31,32]. Jedną z półsyntetycznych

pochodnych PTX jest docetaksel, którego struktura chemiczna przedstawiona została na ryc. 2 [23].



Ryc. 1. Wzór strukturalny paklitakselu.



Ryc. 2. Wzór strukturalny docetakselu.

Docetaksel (DCT) jest półsyntetyczną pochodną 10-deacetylobakatylny III, związku uzyskiwanego z igieł cisu pospolitego. Różnica w budowie między omawianą substancją leczniczą a PTX dotyczy dwóch bocznych grup przy C10 i C13. DCT w przeciwieństwie do PTX w pozycji C13 ma grupę alkoksylową w miejsce podstawnika benzamidofenylowego oraz w pozycji C10 grupę hydroksylową w miejsce grupy acetylowej [23,26,33]. Mechanizm działania DCT jest identyczny jak PTX: stymuluje on powstawanie mikrotubul i tworzenie nieprawidłowych konfiguracji podczas mitozy, uniemożliwiając rozdział wrzeciona podziałowego [23,26]. DCT stosowany jest również w terapii raka piersi i płuc, jednak dodatkowo ma zastosowanie w leczeniu raka gruczołu krokowego, gruczolaka żółtaka czy raka głowy i szyi [30].

3.4. Otrzymywanie paklitakselu

Początkowo PTX był pozyskiwany głównie poprzez ekstrakcję kory cisu. Stanowi on jednak tylko niewielką część kompleksu taksoidów w roślinie, a dodatkowo jego zawartość jest różna u osobników męskich i żeńskich oraz zależy od okresu wegetacyjnego rośliny [34].

Na przestrzeni lat opracowano wiele metod jego pozyskiwania, były to jednak procesy wieloetapowe, co pociągało za sobą wysokie koszty i niską wydajność. Ograniczona dostępność surowca doprowadziła do opracowania nowych sposobów otrzymywania omawianej substancji leczniczej. Okazało się, że igły cisu, będące odnawialną częścią rośliny, również mogą być źródłem PTX, a więc ich racjonalne wykorzystanie nie przynosi szkody naturze. Igły wszystkich gatunków cisu zawierają PTX w ilości od 26 $\mu\text{g/g}$ w gatunku

Taxus celebica, do 516 µg/g w występującym na ograniczonym obszarze gatunku *Taxus floridana*. Przemysł farmaceutyczny dostrzegł jednak obecność zaawansowanych prekursorów 10-deacetylobakkatyny III (10-DAB III) i bakkatyny III u takich gatunków jak *Taxus brevifolia* czy *Taxus canadensis*. Oba wspomniane związki są ważnym źródłem PTX [35-38].

W 1993 r. z cisu chińskiego (*Taxus chinensis*) wyizolowano *Taxomyces andreanae*- endofitycznego grzyba i za pomocą spektrometrii mas, wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz immunochemii potwierdzono, iż posiada on zdolność wytwarzania PTX. Wydajność tego procesu w warunkach hodowli *in vitro* była jednak dość niska (24-50 µg/l) [40,41]. W 2003 roku podczas izolacji innych szczepów grzybów endofitycznych z kory i gałęzi *Taxus yunnanensis* stwierdzono, iż aż 19 z nich może wytwarzać PTX. Stanowiło to obiecujące źródło pozyskiwania PXT, gdyż wg autorów badań maksymalna wydajność tego procesu to 846 µg/l [41,42]. Jednakże Heining i wsp. (2013) ustalili, iż nie jest możliwe udowodnienie niezależnej syntezy taksanów w jakimkolwiek grzybie endofitycznym ze względu na wieloetapowość syntezy, w związku z tym ich użycie pozostaje ciągle kwestią kontrowersyjną [41,42]. Pomimo tego Kusari i wsp. (2014) stwierdzili, że potrzebne są dalsze badania nad produkcją PTX z wykorzystaniem wspomnianych szczepów grzybów [41,44]. Istnieją metody zwiększenia efektywności produkcji omawianej substancji leczniczej, a mianowicie identyfikacja i klonowanie kluczowych genów enzymów na szlaku mikrobiologicznej syntezy oraz zastosowanie odpowiednich wektorów w technikach inżynierii genetycznej [41,45].

Obecnie istnieją liczne opracowania dotyczące zastosowania kultur komórkowych do otrzymywania PTX. W hodowlach *in vitro* możliwe jest nasilenie jego produkcji z ograniczeniem syntezy innych taksoidów [38]. Dodatkowo, opracowane w ostatnich czasach liczne patenty dotyczące możliwych sposobów produkcji taksanów, obejmują prowadzenie kultur zawieszinowych czy kultur transformowanych korzeni. Prace te wyjaśniają wpływ zróżnicowanych warunków na wydajność biomasy i zawartość PTX, opisują izolację enzymów niezbędnych do biosyntezy taksanów czy klonowanie cDNA przy udziale bakterii i drożdży. Kultury tkankowe cisu mogą być zapoczątkowane przez zarodek, siewki, gametofit żeński czy igły - dojrzałe części roślin. Stymulacja wzrostu kalusa i zawiesziny komórek obejmuje zastosowanie pożywek z dodatkiem edaminy lub pikloramu w połączeniu z inną auksyną. Na zawartość taksanów w kulturze tkankowej wpływa wiele czynników, takich jak skład pożywki, stężenie regulatorów wzrostu czy obecność związków indukujących biochemiczne reakcje obrony roślin - elicytorów. Na szczególne wyróżnienie zasługują jasmonian metylu i kwas jasmonowy, które okazały się skutecznymi związkami indukującymi biosyntezę taksanów *in vitro* [34,39]. Ze względu na fakt, że cisy rosnące nawet na niewielkich obszarach mogą różnić się ilością obecnych taksoidów, dodatkowo podejmowane są próby selekcji osobników o dużej zdolności syntezy tych związków, a następnie ich powielanie metodą mikrorozmnażania (klonowanie *in vitro*) [38].

Obecnie głównym źródłem PTX są nadal gatunki *Taxus*, a głównym sposobem jego pozyskiwania jest ekstrakcja bezpośrednio z rośliny lub synteza ze strukturalnych analogów taksolu [46].

3.5. Farmakodynamika i farmakokinetyka paklitakselu

Mechanizm działania PTX opiera się na wpływie na mikrotubule - podstawowe składniki wrzeciona podziałowego [25]. Związek ten wiąże się odwracalnie z podjednostką β tubuliny, wywierając wpływ przeciwmitotyczny [34]. Efekt działania PTX na mikrotubule jest zależny od jego stężenia. W przypadku wysokich stężeń związek ten stymuluje polimeryzację mikrotubul, z kolei jego niskie stężenia powodują stabilizację dynamiki mikrotubul bez zwiększania ich masy. Chromosomy nie są zatem w stanie osiągnąć konfiguracji wrzeciona metafazy [23,34-36]. Całość procesów prowadzi do zwolnienia lub zahamowania mitozy i ostatecznie do apoptozy komórki [23]. Istnieją również dane, że klinicznie istotne stężenia PTX mogą powodować śmierć komórki nie w wyniku zahamowania mitozy, ale poprzez podziały wielobiegunowe i nieprawidłową segregację chromosomów [23,37].

Farmakokinetyka PTX jest nieliniowa, przebiega wg modelu dwukompartamentowego oraz charakteryzuje się zmiennością stężenia w surowicy w zależności od podanej dawki. Biologiczny okres półtrwania PTX wynosi dla: procesu dystrybucji $t_{0,5\alpha}=27-32$ min. a procesu eliminacji $t_{0,5\beta}=2,7-8,6$ h [23,25,47].

3.6. Zastosowanie kliniczne paklitakselu

PTX jest lekiem stosowanym w terapii nowotworów, takich jak rak piersi, rak jajnika, niedrobnokomórkowy rak płuca czy mięsak Kaposiego u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS) [47]. W tabeli 2 przedstawiono wskazania do stosowania PTX wraz z dawkowaniem na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, Paclitaxelum Accord, Paclimedac oraz Paclitaxel-Ebew [48-51]. Hydrofobowy charakter cząsteczki PTX stanowił duże ograniczenie przy formulacji postaci leku oraz powodował problemy z jego biodostępnością. Z tego względu zaproponowano związanie PTX z rozpuszczalnikiem (sb-PTX). Wspomniane rozwiązanie okazało się jednak niekorzystne ze względu na zastosowane rodzaje rozpuszczalników - etanol lub Cremophor® (polioksyetylowany olejek rydocynowy), które to mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości i wykazywać właściwości toksyczne [52,54]. Dodatkowo Cremophor® wpływa na farmakokinetykę PTX ze względu na zamknięcie leku w micelach [52]. Prowadzi to do zmniejszenia niezwiązanej frakcji leku, ograniczając dystrybucję i klirens, co z kolei skutkuje nieliniową farmakokinetyką. Taki efekt jest spowodowany zmniejszeniem wychwytu PTX w erytrocytach i tkankach, co ostatecznie zaburza metabolizm i wydzielanie żółci [52]. W celu uniknięcia niepożądanych reakcji i dzięki rozwojowi nanotechnologii opracowano nab-PTX. Nowatorska formuła bezrozpuszczalnikowego PXT zakłada zastosowanie albuminy surowicy ludzkiej. Nab-PTX to liofilizowana koloidalna zawieszina albuminy i PTX o średniej wielkości cząstek 130 nm, umożliwiającą wlew dożylny. Jest ona wolna od Cremophoru®, który może powodować mielosupresję, neurotoksyczność czy ostre reakcje nadwrażliwości [52,56,57]. Dodatkowo, zapewnia lepsze dostarczanie leku do wnętrza guza w porównaniu z sb-PTX [52,58]. Wzmocniony transport substancji do przestrzeni śródmiąższowej odbywa się dzięki wiązaniu albuminy z jej receptorem - gp60, obecnym na powierzchni komórek śródbłonkowych [52,59]. Nab-PTX został zatwierdzony w Europie przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w styczniu 2008 roku do stosowania u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których chemioterapia skojarzona

nie przyniosła pożądanych efektów lub zaobserwowano nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego, po wcześniejszej terapii antracyklinami [60]. W 2012 roku nab-PTX w połączeniu z karboplatiną zo-

stał zatwierdzony przez FDA (ang. *Food Drug Administration*) jako lek pierwszego wyboru w terapii pacjentów z NSCLC (ang. *non-small cell lung cancer*) z przerzutami, niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego lub radioterapii [52,55].

Tabela 2. Zastosowanie i dawkowanie paklitakselu wg CHPL Paclitaxel Kabi, Paclitaxelum Accord, Paclimedac oraz Paclitaxel-Ebew.

Wskazania do stosowania	Dawkowanie
Rak jajnika	Lek pierwszego rzutu: PTX w połączeniu z cis-platyną wskazany u pacjentek z zaawansowaną lub resztkową postacią raka (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii. Lek drugiego rzutu: PTX wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami po niepowodzeniu standardowej terapii preparatami z platyną.
Rak piersi	PTX wskazany jako terapia uzupełniająca w leczeniu raka piersi z przerzutami do węzłów po zastosowaniu antracykliny i cyklofosfamidu (terapia AC). W monoterapii, PTX wskazany jest w terapii raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie antracykliną okazało się nieskuteczne.
Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca	PTX w leczeniu skojarzonym z cis-platyną u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i/lub do radioterapii.
Mięsak Kaposiego	PTX jest wskazany w terapii mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną było nieskuteczne.

Rak piersi (ang. *breast cancer* - BC) jest najczęstszym typem raka wśród kobiet, gdyż stanowi 24% wszystkich nowotworów złośliwych u wspomnianej płci. Dotyka on prawie 2 miliony kobiet na całym świecie i jest odpowiedzialny za ponad 620 000 zgonów rocznie [61,62]. Poznano wiele czynników ryzyka przyczyniających się w mniejszym lub większym stopniu do rozwoju tego schorzenia. Oprócz predyspozycji genetycznych jest to wiek; częstość występowania raka piersi wzrasta wraz z wiekiem, podwajając się co około 10 lat, aż do menopauzy, po której ryzyko zachorowania istotnie maleje. Z kolei u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne oraz 10 lat po zaprzestaniu ich stosowania istnieje tylko niewielki wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Nie sposób nie wspomnieć również o stylu życia - otyłość także dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo zapadalności na opisywany nowotwór. Co ciekawe, palenie nie ma znaczenia w etiologii raka piersi [61,63]. Rak piersi dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) obecnych na komórce raka. Głównie wyróżnia się następujące biologiczne podtypy BC: luminalny A - wykazujący ekspresję receptorów estrogenowych (ER) oraz progesteronowych (PR); luminalny B o ekspresji genów tylko dla receptorów ER i braku ekspresji dla PR; HER2(+) - wykazujący ekspresję naskórkowego ludzkiego czynnika wzrostu typu 2; bazalny - nie wykazujący ekspresji dla ER, PR, czy HER2, określany mianem „*potrójnie ujemnego*”. Zmienność ekspresji genów i obecność lub brak receptorów powierzchniowych danego typu skutkuje różnicą w rokowaniu i wyborze terapii [64,65]. Dane na temat skuteczności PTX u chorych z HER2(+) są niespójne i sprzeczne. W 1998 roku stwierdzono, że typ HER2(+) jest biochemicznie odporny na PTX jednak nowsze badanie przeprowadzone na grupie 3121 pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych wykazały, iż

podanie PTX w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem istotnie zmniejsza częstość nawrotów i zgonów po 10 latach od zakończenia terapii. Z kolei spośród blisko 50% pacjentów odpowiadających na terapię PTX, 65% stanowiły guzy HER2(+) a 35% HER2(-). Zaproponowano więc, że PTX działa skuteczniej na szlaku przekazywania sygnałów specyficznych dla raka HER2(+) [61,66,67]. Chorzy na potrójnie ujemnego raka piersi wzięli udział w jednoramiennym badaniu, podczas którego po czterech cyklach ECF (epirubicyna + cis-platyna + fluorouracyl - co 3 tygodnie) zastosowano PTX z cyklofosfamidem (50 mg) przez 12 tygodni, uzyskując obiecujące wyniki - odsetek pCR (wskaźnik całkowitych odpowiedzi potwierdzonych w badaniu morfologicznym) sięgnął 56% [68,69].

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Za 80-90% przypadków odpowiada NSCLC [52,53]. Badanie II fazy klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-PTX u pacjentów z NSCLC z udziałem 43 pacjentów leczonych dawką 260 mg/m² pc. nab-PTX co 3 tygodnie, przyniosło korzyści w 49%, a całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate* - ORR) wyniósł 16% z czasem bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (ang. *progression-free survival* - PFS) i całkowitym przeżyciu u pacjentów, którzy dane leczenie otrzymali (ang. *overall survival* - OS) wynoszącym odpowiednio 6 i 11 miesięcy [52,70]. Późniejsza II faza badania wykazała skuteczność cotygodniowej dawki 125 mg/m² pc. przy ORR wynoszącym 30%, PFS 5 miesięcy i OS 11 miesięcy u 40 pacjentów [52,71].

PTX znalazł również zastosowanie w leczeniu raka jajnika. W tym przypadku jest on stosowany w połączeniu z karboplatiną. *Southwest Oncology Group* i *Gynecological Oncology Group* (SWOG S9701/GOG 178) przeprowadziły prospektywne badanie u chorych na nowotwór jajnika po remisji w wyniku zastosowania chemioterapii związkami platyny i PTX. W badaniu wzięło udział 296 pacjentek, które

zostały podzielone na dwie grupy. Pierwsza otrzymywała 15 cykli PTX (co 4 tygodnie cykl), a druga - 12 cykli (co 4 tygodnie cykl), obie grupy w dawce 175 mg/m² pc. Średnie przeżycie

wolne od progresji wyniosło odpowiednio 28 i 21 miesięcy. W ciągu badania zaobserwowano jednak w 24% przypadków wystąpienie neuropatii obwodowej w grupie pierwszej oraz w 14% przypadków w grupie drugiej [72].

Rak głowy i szyi jest zazwyczaj nowotworem płaskonabłonkowym. Podstawę standardowych schematów chemioterapeutycznych stanowią leki na bazie platyny, a schematy skojarzone obejmują cisplatynę + 5-fluorouracyl lub PTX. Mimo, iż leczenie cisplatyną w skojarzeniu z PTX jest bardziej skuteczne niż terapia pojedynczym lekiem, to taka terapia wykazuje więcej działań niepożądanych [73].

Mięsak Kaposiego (MK) to nowotwór pochodzenia naczyniowego. Rozwija się on z komórek naczyń zarówno krwionośnych, jak i limfatycznych, tworząc złożone guzy powstałe z niezależnych zmian. Do terapii MK w przebiegu AIDS stosowane są liposomalne formy antracyklin (daunorubicyna, doksorubicyna), co zwiększa stopień kumulacji leku w tkance guza, skutkując wzrostem skuteczności leczenia i jednocześnie powodując spadek toksyczności jego działania przede wszystkim w stosunku do szpiku kostnego. Modyfikacją standardowego leczenia (HAART - ang. *highly active antiretroviral therapy* + liposomalna doksorubicyna) jest zastosowanie liposomalnej doksorubicyny w skojarzeniu z PTX. Niestety należy pamiętać, iż niepożądanym efektem takiej terapii są zaburzenia hematologiczne objawiające się neutropenią [74,75]. Sugerowane jest natomiast, iż stosowanie taksonów łącznie z terapią HAART obniża ryzyko infekcji oportunistycznych związanych z chemioterapią [76].

Immunoterapia umożliwia niszczenie komórek nowotworowych w sposób bardziej wybiórczy. Opiera się na ingerencji w układ odpornościowy pacjenta w celu modyfikacji mechanizmów obronnych i skierowaniu ich przeciwko rozwijającemu się nowotworowi lub wprowadzeniu do organizmu pacjenta rekombinowanych, humanizowanych przeciwciał monoklonalnych, rozpoznających określony antygen na powierzchni zmienionych nowotworowo komórek [78]. Działanie PTX może wynikać w części również z wpływu na układ immunologiczny pacjenta. Wiele badań wykazało, iż PTX bezpośrednio niszczy komórki nowotworowe i reguluje funkcję komórek odpornościowych: efektorowych limfocytów T, komórek dendrytycznych (ang. *dendritic cells* - DC), komórek „naturalnych zabójców” (NK, ang. *natural killer*), regulatorowych limfocytów T (Treg) i makrofagów. [77,79] Chemioterapia karboplatiną i PTX jest stosowana jako chemioterapia II linii i znajduje zastosowanie w terapii czerniaka. Karboplatyna zmniejsza aktywność cząsteczki hamującej limfocyty T - liganda programowanej śmierci (ang. *programmed death ligand 2* - PD-L2), która ulega ekspresji na powierzchni komórek dendrytycznych i czerniaka. Ponadto, PTX zmniejsza liczbę Treg, indukuje syntezę IL-10 oraz stymuluje prezentację antygenów za pośrednictwem DC [77,80].

Immunoterapia adopcyjna CK (ang. *cytokine-induced killer cells*) lub DC-CIK (ang. *dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells*) może niszczyć komórki nowotworowe, dlatego też PTX w połączeniu z immunoterapią zwiększa skuteczność terapii [77,81].

3.7. Przeciwwskazania i działania niepożądane paklitakselu

PTX, jak każdy lek przeciwnowotworowy, nie jest wskazany dla niektórych grup pacjentów oraz posiada liczne działania niepożądane. Nie powinien być on stosowany u pacjentek w okresie karmienia piersią, gdyż nie ma informacji na temat przenikalności tego leku do mleka ludzkiego [30]. Lek może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu, tj. nadciśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy czy zaburzenia oddychania. Najczęstszym powikłaniem jest jednak zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz ból stawów i mięśni. U 11% pacjentów odnotowano również małopłytkowość, a u ponad połowy przyjmujących lek, niedokrwistość. Jak większość leków przeciwnowotworowych, również PTX, powoduje łysienie, które pojawia się nawet u blisko 90% osób [30].

Taksany powodują również uszkodzenia nerwów obwodowych poprzez powstawanie nieuporządkowanych mikrotubul w aksonie, ciele neuronu oraz komórkach Schwanna. Objawy bólowe oraz zaburzenia czucia dotyczą około 70% chorych leczonych PXT [82,83]. Neuropatia obwodowa może być stwierdzona już na początku leczenia i pogłębiać się wraz ze zwiększoną ekspozycją na ten lek. Objawy z tym związane zwykle ustępują po kilku miesiącach od zakończenia terapii, ale mogą trwać znacznie dłużej. Poza zaburzeniami czucia, neuropatia może objawiać się osłabieniem i zanikiem mięśni, niedowładem kończyn (neuropatia ruchowa), porażenną niedrożnością jelit, czy niedociśnieniem ortostatycznym (neuropatia autonomiczna) [82].

4. Podsumowanie

Współczesna medycyna dysponuje wieloma substancjami leczniczymi pochodzenia naturalnego skutecznymi w walce z licznymi nowotworami. Wśród nich wyróżniamy paklitaksel - przedstawicieli taksonów. Zastosowanie PTX jako chemioterapeutyku jest efektywną i powszechnie uznaną praktyką w terapii pacjentów z rakiem jajnika, piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i innymi nowotworami. Stosowanie tego leku pociąga jednak za sobą poważne skutki uboczne, takie jak zahamowanie czynności szpiku czy neuropatię obwodową. Dlatego zasadnym jest tworzenie nowych terapii celowanych z wykorzystaniem PTX, co pozwoli ograniczyć jego toksyczność na komórki niezmienione nowotworowo.

5. Wykaz skrótów

AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
APC	komórki prezentujące antygen (ang. <i>antigen presenting cells</i>)
BC	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
CK	komórki zabójcze indukowane cytokinami (ang. <i>cytokine-induced killer cells</i>)
DC	komórki dendrytyczne (ang. <i>dendritic cells</i>)
DC-CIK	komórki dendrytyczne w połączeniu z komórkami zabójczymi indukowanymi przez cytokiny (ang. <i>dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells</i>)
DCT	docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)

ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)	9. Huff C.A., Matsui W., Smith B.D.: The paradox of response and survival in cancer therapeutics. <i>Blood</i> , 2006, 107(2): 431-434.
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)	10. Janik P.: Stemowe komórki nowotworowe, Nowotwory. <i>Journal of Oncology</i> , 2008, 58(3): 221-224.
HAART	wysoco aktywna terapia przeciwretrowirusowa (ang. <i>highly active antiretroviral therapy</i>)	11. Grzelakowska-Sztabert B.: Post Biochem, <i>Folia Morphology</i> , 1989, 35(2): 513-541.
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)	12. Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.: <i>Cancer Chemotherapy, Pharmacol</i> , 1999, 44(2): 355-361.
MK	Mięsak Kaposiego (ang. <i>Kaposi's sarcoma</i>)	13. Krishan A.: <i>Med Cell Science, Journal of Cell Science</i> , 2002, 24(2): 55-60.
Nab-PTX	nanocząsteczkowy paklitaksel związany z albuminą (ang. <i>nanoparticle albumin-bound paclitaxel</i>)	14. Orzechowska-Juzwenko K.: <i>Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych, Volumed, Wrocław</i> , 2000, 13-73.
NCI	Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute</i>)	15. Nowak R., Tarasiuk J.: Hamowanie procesu apoptozy w komórkach nowotworowych opornych na działanie leków przeciwnowotworowych, 2004, 4(4): 330-343.
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)	16. Li T.K., Liu L.F. <i>Toxicol., Annual Review of Pharmacology</i> , 2001, 41(2): 53-77.
NK	komórki "naturalni zabójcy" (ang. <i>Natural-Killer cells</i>)	17. Bozko P., Larsen K., Raymond E., Skladanowski A.: Influence of G arrest on the cytotoxicity of DNA topoisomerase inhibitors toward human carcinoma cells with different p53 status, <i>Acta Biochimica Polonica</i> , 2002, 49(1): 109-119.
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)	18. Krawczyk P., Kucharczyk T., Limon J., Dziadziuszko R., Milanowski J., Jassem J.: Prawne i metodologiczne aspekty genetycznych testów diagnostycznych w kwalifikacji chorych na nowotwory do terapii ukierunkowanych molekularnie, <i>Journal of Oncology</i> , 2013, 63(1): 1-7.
OS	czas całkowitego przeżycia (ang. <i>overall survival</i>)	19. Pruszyński M.: Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2, <i>Instytut Chemii i Techniki Jądrowej</i> , 2018.
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)	20. Wysocki P.: Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2014, 10: 175-183.
PD-L1	ligand programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>)	21. Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K.: Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2015, 11(2): 76-86.
PD-L2	ligand programowanej śmierci 2 (ang. <i>Programmed cell death ligand 2</i>)	22. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D.: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. <i>J. Clinical Oncology</i> 2015; 20: 4358.
PFS	średnie przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)	23. Gurgul A., Lityńska A.: Substancje pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów, <i>Post Fitoter</i> 2017, 18(1): 203-208.
PR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesteron receptor</i>)	24. Rowinsky E.K., Cazenave L.A., Donehower R.: Taxol: a novel investigation antimitotic agent, <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 1990, 82(15): 1247-59.
Sb-PTX	paklitaksel związany z rozpuszczalnikiem (ang. <i>solvent-bound paclitaxel</i>)	25. Bodnar L., Wcisło G., Miedzińska-Maciejewska M., Szczylik C.: Docetaksel i paklitaksel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności, <i>Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> , 2010, 64(2): 568-581.
TCR	receptor limfocyty T (ang. <i>T cell receptor</i>)	26. O'Brien M.E.R., Leonard R.C., Barrett-Lee P.J.: Docetaxel in the community setting: An analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (Taxotere) in the UK., <i>Oncology</i> 1999, 10(6): 205-210.
Treg	limfocyty T regulatorowe (ang. <i>Regulatory T cells</i>)	27. Huisman C., Smit E.F., Giaccone G, Postmus P.E.: Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2000, 18(4): 3722-3730.
USDA	Departament Rolnictwa Stanów Zjednoczonych (ang. <i>US Department of Agriculture</i>)	28. Forastiere A., Shank D., Neuberg D.: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, <i>Cancer</i> 1998, 82(1): 22-70.
10-DAB III	10-deacetylobakktatyna III (ang. <i>10-Deacetylba-catin III</i>)	29. Conteau C., Chouaki N., Leyvraz S.: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, <i>British Journal of Cancer</i> , 1999, 81(1): 457-462.

6. Bibliografia

- Kordek R.: *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*, Wyd. 2, Gdańsk: Via Medica, 2006, 320-322.
- Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii, wzięto z <http://onkologia.org.pl/> z dnia 25.03.2020.
- Stachura J., Domagała W.: *Patologia: znaczy słowo o chorobie*. Tom 1, *Patologia ogólna*, Kraków, PAU, 2008, 35-40.
- Mitrus I., Szala S.: Chemioterapia - główne przyczyny niepowodzeń, *Nowotwory, Journal of Oncology*, 2009, 368-375.
- Kuszyk B., Corl F., Franano F.: Tumor transport physiology: implications for imaging and imaging-guided therapy, *Am J Roentgenol*, 2001, 177(4): 747-753.
- Cairns R., Papandreou I., Denko N.: Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment, *Molecular Cancer Research*, 2006, 4(2): 61-70.
- Minchinton A.I., Tannock I.F.: Drug penetration in solid tumours, *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(8): 583-592.
- Blagosklonny M.V.: Why therapeutic response may not prolong the life of a cancer patient: selection for oncogenic resistance, *Cell Cycle*, 2005, 4(2): 1693-1698.
- Huff C.A., Matsui W., Smith B.D.: The paradox of response and survival in cancer therapeutics. *Blood*, 2006, 107(2): 431-434.
- Janik P.: Stemowe komórki nowotworowe, *Nowotwory. Journal of Oncology*, 2008, 58(3): 221-224.
- Grzelakowska-Sztabert B.: *Post Biochem, Folia Morphology*, 1989, 35(2): 513-541.
- Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.: *Cancer Chemotherapy, Pharmacol*, 1999, 44(2): 355-361.
- Krishan A.: *Med Cell Science, Journal of Cell Science*, 2002, 24(2): 55-60.
- Orzechowska-Juzwenko K.: *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych, Volumed, Wrocław*, 2000, 13-73.
- Nowak R., Tarasiuk J.: Hamowanie procesu apoptozy w komórkach nowotworowych opornych na działanie leków przeciwnowotworowych, 2004, 4(4): 330-343.
- Li T.K., Liu L.F. *Toxicol., Annual Review of Pharmacology*, 2001, 41(2): 53-77.
- Bozko P., Larsen K., Raymond E., Skladanowski A.: Influence of G arrest on the cytotoxicity of DNA topoisomerase inhibitors toward human carcinoma cells with different p53 status, *Acta Biochimica Polonica*, 2002, 49(1): 109-119.
- Krawczyk P., Kucharczyk T., Limon J., Dziadziuszko R., Milanowski J., Jassem J.: Prawne i metodologiczne aspekty genetycznych testów diagnostycznych w kwalifikacji chorych na nowotwory do terapii ukierunkowanych molekularnie, *Journal of Oncology*, 2013, 63(1): 1-7.
- Pruszyński M.: Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2, *Instytut Chemii i Techniki Jądrowej*, 2018.
- Wysocki P.: Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2014, 10: 175-183.
- Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K.: Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2015, 11(2): 76-86.
- Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D.: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clinical Oncology* 2015; 20: 4358.
- Gurgul A., Lityńska A.: Substancje pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów, *Post Fitoter* 2017, 18(1): 203-208.
- Rowinsky E.K., Cazenave L.A., Donehower R.: Taxol: a novel investigation antimitotic agent, *Journal of the National Cancer Institute*, 1990, 82(15): 1247-59.
- Bodnar L., Wcisło G., Miedzińska-Maciejewska M., Szczylik C.: Docetaksel i paklitaksel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności, *Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2010, 64(2): 568-581.
- O'Brien M.E.R., Leonard R.C., Barrett-Lee P.J.: Docetaxel in the community setting: An analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (Taxotere) in the UK., *Oncology* 1999, 10(6): 205-210.
- Huisman C., Smit E.F., Giaccone G, Postmus P.E.: Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18(4): 3722-3730.
- Forastiere A., Shank D., Neuberg D.: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer* 1998, 82(1): 22-70.
- Conteau C., Chouaki N., Leyvraz S.: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, *British Journal of Cancer*, 1999, 81(1): 457-462.
- Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel, styczeń, 2017.
- Khazir J., Mir B.A., Pilcher L.: Role of plants in anticancer drug discovery, *Phytochemistry Letters*, 2014, 7(4):173-181.
- Kampan N., Madondo M., McNally O.: Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer, *Biomed Research International*, 2015,1-21.
- Kingston D., Mangri N., Jintrangsri C.: Synthesis and structure-activity relationships of taxol derivatives as anti-cancer agents, *New Trends in Natural Products Chemistry*, 1986, 26(1): 219-234.

34. Lowe J., Li H., Downing, K., Nogales J.: Refined structure of alpha;beta;-tubulin at 3.5 p resolution, *Journal of Molecular Biology*, 2001, 31(3): 1045-1057.
35. Bharadwaj K., Rajnish D., Yu H., Hongtao R.: The spindle checkpoint, aneuploidy and cancer, *Oncogene*, 2004, 23(12): 2016-2027.
36. Brito D. A., Yang, Z., Rieder, C. L.: Microtubules do not promote mitotic slippage when the spindle assembly checkpoint cannot be satisfied, *The Journal of Cell Biology*, 2004, 182(4): 623-629.
37. Weaver B.A.: How taxol/paclitaxel kills cancer cells, *Molecular Biology of the Cell*, 2014; 25(6): 2677-8.
38. Szoka Ł.: Metody biotechnologiczne w otrzymywaniu taksolu - cytotatycznego diterpenu cisów (Taxus), *Gazeta Farmaceutyczna*, 2009, 18(9):34-36.
39. Goodman J., Walsh V.: *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug*, Cambridge University, 2001, 179-182.
40. Stierle A., Strobel G., Stierle D.: Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew. *Science*, 1993, 260(11): 214-216.
41. Linyan Z., Chen L.: Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy, *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2019, 24-40.
42. Liu K., Ding X., Deng B., Chen W.: Isolation and characterization of endophytic taxol-producing fungi from *Taxus chinensis*, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2009, 36(5): 1171-1177.
43. Heinig U., Scholz S., Jennewein S.: Getting to the bottom of Taxol biosynthesis by fungi, *Fungal Divers*, 2013, 60(1): 161-170.
44. Kusari S., Singh S., Jayabaskaran C.: Rethinking production of Taxol; (paclitaxel) using endophyte biotechnology, *Trends Biotechnol*, 2014, 32(7): 304-311.
45. Zhou X.W., Zhu H.F., Liu L., Lin J., Tang K.X.: A review: recent advances and future prospects of taxol-producing endophytic fungi, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, 86(3): 1707-1017.
46. Yang Y., Mao J., Tan X.: Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel, *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2020, 18(12): 890-897.
47. Rowinsky E.K., Wright M., Montsarrat B., Done-Hower R.C.: Clinical pharmacology and metabolism of Taxol (paclitaxel), *Annals of Oncology*, 1994, 5(1): 7-16.
48. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., styczeń, 2020.
49. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., listopad, 2012.
50. Charakterystyka produktu leczniczego Paclimedac medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, lipiec, 2015.
51. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, listopad, 2019.
52. Adrianzen D. Herrera, Ashai N., Perez-Soler R., Cheng H.: Nanoparticle albumin bound paclitaxel for treatment of advanced non-small cell lung cancer: an evaluation of the clinical evidence, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019, 1: 95-102.
53. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A.: Lung cancer statistics, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 893(1): 1-19.
54. Gelderblom H., Verweij J., Nooter K.: Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation, *European Journal of Cancer*, 2001, 37(1): 1590-1598.
55. Socinski M.A., Bondarenko I., Karaseva N.: Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial, *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(1): 2055-2062.
56. Ibrahim N.K., Desai N., Legha S.: Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel, *Clinical Cancer Research*, 2002, 5(3): 1038-1044.
57. Szeben J., Alving C.R., Savay S.: Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions, *International Immunopharmacology*, 2001, 4(2): 721-735.
58. Gardner E.R., Dahut W.L., Scripture C.D.: Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel, *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(2): 4200-4205.
59. Tirupathi C., Song W., Bergenfeldt M.: Gp60 activation mediates albumin transcytosis in endothelial cells by tyrosine kinase-dependent pathway, *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(2): 259-265.
60. Prakash V., Vivek R.: Safety and Efficacy of nab-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2011:5 53-65.
61. Tala M., Samaan A., Samec M., Liskova A., Kubatka P., Büsselberg D.: Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer, *Biomolecules*, 2019, 9(2): 788-789.
62. Ferlay K., Colombet J., Soerjomataram M., Mathers J., Parkin C., Piñeros D., Znaor M., Bray A.: Estimating the global cancer incidence and mortality, Globocan, sources and methods, *International Journal of Cancer*, 2019, 144(4): 1941-1953.
63. McPherson K., Steel C., Dixon M.: *Breast cancer—Epidemiology, risk factors and genetics*, *British Medical Journal*, 2000, 321(2): 624-628.
64. Amin B.A., Edge S.B.: *Cancer staging manual*, Springer, New York, 2017, 93-99.
65. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B., Duchnowska R., Jeziorski A., Olszewski W., Senkus-Konefka E., Tchórzewska-Korba H., Wysocki P.: *Rak piersi, Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2015, 11(3): 24-52.
66. Yu, D. Jjing, T. Liu, B. Yao, J. Tan, M. McDonnell, T.J. Hung, M.: Overexpression of ErbB2 blocks Taxol-induced apoptosis by upregulation of p21Cip1, which inhibits p34Cdc2 kinase, *Molecular Cell*, 1998, 2(3): 581-591.
67. Hayes D.F. Thor, A.D., Dressler L.G., Weaver D., Edgerton S., Cowan D., Broadwater, G. Goldstein, L.J. Martino, S. Ingle, J.: HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer, *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(2): 1496-1506.
68. Pogoda K., Krzakowski M., Jagiełto-Gruszfeld A.: Metronomic chemotherapy in breast cancer. *Oncology in Clinical Practice*, 2017;13:161-168.
69. Canello G, Bagnardi V, Sangalli C: Phase II Study With Epirubicin, Cisplatin, and Infusional Fluorouracil Followed by Weekly Paclitaxel With Metronomic Cyclophosphamide as a Preoperative Treatment of Triple-Negative Breast Cancer, *Clinical Breast Cancer*, 2015, 15(4): 259-265
70. Green M.R., Manikhas G.M., Orlov S.: Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer, *Annals of Oncology*, 2006, 8(11): 1263-1268.
71. Rizvi N.A., Riely G.J., Azzoli C.G.: Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(1): 639-643.
72. Urbański K.: Terapia konsolidacyjna chorych na raka jajnika. Argumenty za i przeciw, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2007 Tom 3, nr 6, 298-305.
73. Jiyang Y., Zengjuan J., Shufang D.: Cisplatin and paclitaxel co-delivered by folatedecorated lipid carriers for the treatment of head and neck cancer, *Drug Delivery*, 2017, 24(1): 792-799.
74. Roszkiewicz J., Nedoszytko B., Lange M.: Mięsak Kaposiego – fascynująca historia współczesnej medycyny, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010, 4(4): 246-254.
75. Kim S., Kim D., Lee H., Young J., Lee J., M.D.: Treatment of Disseminated Classic Type of Kaposi's Sarcoma with Paclitaxel, *Annals of Dermatology*, 2011, 23(4):504-7.
76. Bower M., Palfreeman A., Alfa-Wali M., Bunker C.: British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies, *HIV Medicine*, 2014, 15(2): 1-92.
77. Zhu L., Chen L.: Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy, *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2019, 12: 24-40.
78. Mackiewicz J., Mackiewicz A.: Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju, *Współczesna Onkologia*, 2010, 14(2): 59-71.

79. Vassileva V., Allen C.J., Piquette-Miller M.: Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer, *Molecular Cancer Therapy*, 2008, 7(3): 630-637.
80. Lesterhuis W.J., Cornelis J.A.P., Hato S.V., Dagmar E.T., Bastiaan J.H.J., Stefan N.: Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice, *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 12(1): 8-31
81. Spigel D.R., Patel J.D., Reynolds C.H., Garon E.B, Hermann R.C., Govindan R.: Quality of life analyses from the randomized, open-label, phase III PointBreak study of pemetrexed-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance pemetrexed-bevacizumab versus paclitaxel-carboplatin -bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients, *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(4): 353-359.
82. Nagańska E.: Powikłania neurologiczne po leczeniu onkologicznym, *Przewodnik Lekarza* 2010, 9: 54-59.
83. Drat-Gzubicka J.: Schorzenia nerwowo-mięśniowe u pacjentów z chorobą nowotworową, *Medycyna Paliatywna w Praktyce*, 2015, 9(1): 8-15.