

Wystąpienie oporności komórek raka piersi na leki cytotoksyczne prowadzi nieuchronnie do niepowodzenia procesu terapeutycznego u większości chorych. Cały czas poszukuje się nowych metod zapobiegania rozwojowi chemiooporności, jak również prowadzi się badania nad nowymi lekami, które byłyby skuteczne u chorych z chemioopornym rakiem piersi. W 1996 r. zaprezentowano nową klasę leków cytotoksycznych – epotilony. Epotilony i ich analogi są inhibitorami wrzeciona kariokinetycznego, hamującymi podobnie jak taksany depolimeryzację mikrotubul, przy czym charakteryzują się niską wrażliwością na mechanizmy oporności wielolekowej. Spośród ponad 350 syntetycznych analogów epotilonów kilka zostało przetestowanych w badaniach klinicznych I i II fazy w leczeniu różnych nowotworów. W przypadku raka piersi – w badaniach I i II fazy – wykazano, że iksabepilon, patupilon, sagopilon, KOS-862 i BMS-310705 są lekami dobrze tolerowanymi i wykazują wyraźną aktywność przeciwnowotworową. Profil toksyczności epotilonów jest zbliżony do toksyczności obserwowanej u chorych otrzymujących taksany (mielosupresja, neuropatie), jednak epotilony nie wywołują nasilonych reakcji nadwrażliwości. W jedynym podsumowanym do tej pory badaniu klinicznym III fazy wykazano, że terapia oparta na skojarzeniu iksabepilonu z kapecytabiną u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanami istotnie zwiększała odsetek odpowiedzi klinicznych i wydłużała czas do progresji w porównaniu z kapecytabiną w monoterapii. W październiku 2007 r. FDA zarejestrowała iksabepilon do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu z kapecytabiną do leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi opornym na antracykliny i taksany.

**Słowa kluczowe:** epotilony, iksabepilon, patupilon, rak piersi, badania kliniczne.

## Epotilony – nowa klasa inhibitorów wrzeciona kariokinetycznego w leczeniu raka piersi

*Epothilones – a new class of microtubule-targeting agents in the treatment of breast cancer*

Piotr J. Wysocki

Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

### Wstęp

Leki hamujące podziały komórkowe i indukujące proces apoptozy w wyniku zaburzenia depolimeryzacji mikrotubul są znane od ponad 20 lat. Mikrotubule odgrywają kluczową rolę w wielu procesach komórkowych, m.in. podziałach, wzroście, migracji, utrzymaniu kształtu oraz transporcie wewnątrzkomórkowym. Są włóknkami uformowanymi w procesie polimeryzacji heterodimerycznych podjednostek tubuliny  $\alpha$  i  $\beta$ . Złożony i dynamiczny proces polimeryzacji i depolimeryzacji mikrotubul umożliwia uformowanie i prawidłowe funkcjonowanie wrzeciona podziałowego. Taksany i alkaloidy barwinka stanowią dwie grupy leków cytotoksycznych, które poprzez interakcję z podjednostkami tubuliny powodują zaburzenia procesów polimeryzacji i depolimeryzacji mikrotubul, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania podziałów komórkowych w fazie  $G_2/M$  i aktywacji apoptozy. Obie ww. grupy leków zaburzających funkcje wrzeciona kariokinetycznego wywołują również efekt antyangiogeny w wyniku upośledzenia funkcji komórek śródbłonna [1, 2].

Najpowszechniej stosowanymi przedstawicielami taksanów są paklitaksel i docetaksel. Stosowane w monoterapii zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym oba leki pozwalały na uzyskanie wysokiego odsetka obiektywnych odpowiedzi klinicznych (32–68%) [3].

Efektywność kliniczna taksanów może być uwarunkowana pewnymi określonymi zaburzeniami genetycznymi, często obserwowanymi w komórkach nowotworowych. Utrata przez komórkę nowotworową funkcjonalnego genu *TP53* i zaburzenia w ekspresji genów kontrolowanych przez białko p53 zwiększają jej wrażliwość na taksany. Upośledzenie funkcji genu *TP53* prowadzi m.in. do zwiększenia koncentracji białka MAP4, które nasila proces polimeryzacji mikrotubul oraz powoduje zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia taksoidów.

W wielu przypadkach klinicznych obserwuje się brak wrażliwości nowotworów na taksany, co jest związane z występowaniem pierwotnej i wtórnej (nabytej) oporności komórkowej. Mechanizmy molekularne warunkujące oporność na taksany nie zostały do końca zdefiniowane, ale najprawdopodobniej są wieloczynnikowe. Oporność pierwotna i nabyta mogą być często związane z nadekspresją ATP-zależnych pomp błonowych, takich jak glikoproteina P (Pgp) kodowana przez gen *MDR1* czy białko MRP [4], których zadaniem jest usuwanie z komórek toksycznych substancji. Wśród innych czynników mogących warunkować nabytą oporność na taksany wymienić można zmiany w strukturze  $\beta$ -tubuliny związane z mutacjami lub nadekspresją izoform  $\beta$ III [5, 6]. W przypadku wielu nowotworów wykazano, że występowa-

Resistance of tumour to chemotherapeutic agents ultimately leads to treatment failure in the majority of breast cancer patients. There is a continuous search for novel methods preventing development of tumour chemoresistance and for new drugs with cytotoxic potential in breast cancer. In 1996 a new class of microtubule-targeting agents – epothilones – was described by Reichenbach et al. Epothilones are microtubule inhibitors with low susceptibility to several mechanisms of drug resistance. Among 350 synthetic epothilone analogues, several have been tested in patients with various malignancies in phase I and II clinical trials. In phase I/II clinical studies in breast cancer patients, ixabepilone, patupilone, sagopilone, KOS-862 and BMS-310705 have been demonstrated to induce clinical responses at acceptable toxicity. The toxicity profile of epothilones is similar to taxanes (myelosuppression, neuropathy); however, epothilones do not induce hypersensitivity reactions requiring a corticosteroid-based premedication. So far only the results of one clinical phase III trial evaluating epothilones in breast cancer patients have been published. In the study, combination of ixabepilone and capecitabine was superior to capecitabine alone in terms of clinical responses and progression-free survival in breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. In October 2007, the FDA approved ixabepilone for use in patients with metastatic or locally advanced breast cancer who have not responded to anthracyclines and taxanes.

**Key words:** epothilones, ixabepilone, patupilone, breast cancer, clinical trials.

nie izoform  $\beta$ III-tubuliny wiąże się z gorszą odpowiedzią na taksany. Takie obserwacje poczyniono w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca [7], raka jajnika [8], raka żołądka [9] i raka stercza [10]. Mutacje  $\beta$ -tubuliny również mogą upośledzać wiązanie taksanów, a w konsekwencji uniemożliwiać skuteczną stabilizację mikrotubul [11]. Innym czynnikiem mogącym warunkować oporność na taksany może być nadekspresja białka tau [12].

Badania nad nowymi lekami zaburzającymi funkcje wrzeciona podziałowego, które byłyby niewrażliwe na dotychczas zdefiniowane mechanizmy oporności komórkowej, pozwoliły na opracowanie nowej klasy. W 1995 r. ośrodek Merck Research Laboratories na podstawie badań zespołu Reichenbacha zaprezentował nową klasę inhibitorów depolimeryzacji mikrotubul – epotilony [13].

Epotilony są naturalnie występującymi cytotoksycznymi makrolidami syntetyzowanymi przez myksobakterie szczepu *Sorangium cellulosum*. Do dzisiaj zidentyfikowano 6 naturalnie występujących epotilonów (A–F), zsyntetyzowano ponad 350 półsyntetycznych analogów, a w badaniach klinicznych przeanalizowano skuteczność kilku preparatów, m.in. iksabepilonu, patupilonu, sagopilonu, KOS-862, BMS-310705 czy KOS-1584 [14]. Najlepiej przebadanymi preparatami są iksabepilon i patupilon.

Mechanizm działania cytotoksycznego epotilonów jest podobny do taksanów, jednak w badaniach *in vitro* wykazano, że epotilony charakteryzują się silniejszym działaniem antyproliferacyjnym w stosunku do określonych linii komórek nowotworowych. W badaniach przeprowadzonych w kulturach drożdży niewrażliwych na paklitaksel stwierdzono, że epotilony mogą skutecznie stabilizować wrzeciono podziałowe, hamując podziały komórkowe [15]. W badaniach na ludzkich liniach raka piersi opornego na taksany wykazywano efekt cytotoksyczny epotilonów [5]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że epotilony wiążą się i stabilizują mikrotubule w podobny, ale nie identyczny sposób jak paklitaksel, co umożliwia utrzymanie efektu cytotoksycznego tych leków w guzach opornych na paklitaksel [16].

W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że nadekspresja Pgp nie zmniejsza wrażliwości komórek nowotworowych na epotilony, przy czym najwyższą skutecznością w takich warunkach charakteryzował się iksabepilon [17].

W licznych badaniach klinicznych I i II fazy wykazano efekt kliniczny epotilonów w odniesieniu do niedrobnokomórkowego raka płuca [18], raka trzustki [19], raka gruczołu krokowego [20], raka nerki, raka jajnika czy chłoniaków [21]. Do tej pory zdecydowanie najwięcej badań klinicznych oceniało jednak skuteczność epotilonów w leczeniu chorych z uogólnionym rakiem piersi.

## Epotilony w leczeniu raka piersi

### Iksabepilon

Pod kątem aktywności klinicznej w raku piersi najlepiej scharakteryzowanym przedstawicielem epotilonów jest iksabepilon (tab. 1.). W badaniach I fazy ustalono dwa schematy dożylnego podawania tego leku – 6 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 5 kolejnych dni co 3 tyg. (q3w) [22] lub 40–50 mg/m<sup>2</sup> w 1. dzień co 21 dni [23].

W badaniu II fazy Low i wsp. [24] oceniali efekt iksabepilonu podawanego w dawce 6 mg/m<sup>2</sup>/dzień od 1. do 5. dnia q3w u 37 chorych z uogólnionym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 2 kursy chemioterapii opartej na taksanach. U 59% tych chorych progresja nastąpiła już w trakcie stosowania taksanów. W badanej grupie zaobserwowano 22% obiektywnych odpowiedzi klinicznych, w tym 1 odpowiedź całkowitą (CR) i 7 odpowiedzi częściowych (PR). Stabilizację choroby zaobserwowano u 39% chorych. Mediana czasu do progresji wynosiła 2,6 mies. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neuropatia, która u 32% chorych wymagała redukcji dawki leku. W większości przypadków obwodowa neuropatia czuciowa występowała w stopniu nasilenia G1 i G2 (odpowiednio 58% i 25% chorych bez neuropatii w wywiadzie). W grupie chorych z neuropatią w wywiadzie doszło do jej nasilenia do stopnia G2. U żadnego z chorych nie zaobserwowano neuropatii >G3.

**Tabela 1.** Iksabepilon w leczeniu uogólnionego raka piersi – badania II i III fazy**Table 1.** *Ixabepilone in the treatment of metastatic breast cancer – phase II and III clinical studies*

Faza badania	Wcześniejsze leczenie	Dawka/ /schemat	Odpowiedzi (%)	Czas do progresji (mies.)	Czas przeżycia całkowitego	Toksyczność	Pozycja piśmiennictwa
II	antracykliny	40 mg/m <sup>2</sup> q3w	41,5	4,8	22	bóle mięśni i stawów, neuropatia czuciowa, ból neuropatyczny, zmęczenie, biegunka, duszność, neutropenia	[27]
II	taksany	6 mg/m <sup>2</sup> od 1. do 5. dnia q3w	22	2,6	–	neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmęczenie, biegunka, nudności/wymioty, bóle mięśni i stawów, neuropatia czuciowa	[24]
II	taksany ± antracykliny	6 mg/m <sup>2</sup> od 1. do 5. dnia q3w	57	5,5	–	neutropenia, zmęczenie, jadłowstręt, neuropatia ruchowa	[26]
II	taksany (rak oporny)	40 mg/m <sup>2</sup> q3w	12	2,2	7,9	neutropenia, gorączka neutropeniczna, wymioty, biegunka, zaparcia, neuropatia czuciowa, zmęczenie, bóle mięśniowe	[28]
II	oporny na taksany, antracykliny i kapecytabinę	40 mg/m <sup>2</sup> q3w	11,5	3,1	8,6	neutropenia, leukopenia, neuropatia czuciowa, zmęczenie, bóle mięśniowe, zapalenie dziąseł/błon śluzowych	[29]
III	antracykliny, taksany	40 mg/m <sup>2</sup> q3w + kapecytabina 2000 mg/m <sup>2</sup> od 1. do 14. dnia q3w vs kapecytabina w monoterapii	35 vs 14	5,7 vs 4,1	–	neutropenia, neuropatia czuciowa, zmęczenie	[30, 31]

W badaniu II fazy przeprowadzonym przez Denduluri i wsp. [25] 12 chorych z uogólnionym rakiem piersi leczonych w przeszłości taksanami otrzymywało iksabepilon w dawce 8 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 3 dni q3w, przy czym dawka wzrastała do 10 mg/m<sup>2</sup>/dzień w następnych kursach. W badanej grupie chorych nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi klinicznych, ale u 10 chorych stwierdzono stabilizację choroby.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę iksabepilon (6 mg/m<sup>2</sup>/dzień od 1. do 5. dnia q3w) stosowano u 23 chorych z uogólnionym rakiem piersi, którzy nie byli wcześniej leczeni taksanami [26]. Spośród badanych chorych 70% otrzymywało wcześniej chemioterapię, w tym 52% antracykliny. W badaniu nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi, natomiast odsetek odpowiedzi częściowych wyniósł 57%, a u dodatkowych 26% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu G3 lub G4 były: neutropenia (22%), zmęczenie (13%), jadłowstręt (9%) i neuropatia ruchowa (4%). Neuropatia czuciowa występowała tylko w nasileniu G1 lub G2 (odpowiednio u 39% i 13% chorych).

W badaniu II fazy przeprowadzonym przez Roché'go i wsp. [27] iksabepilon (40 mg/m<sup>2</sup> q3w) otrzymywało 65 chorych z uogólnionym rakiem piersi, którym w ramach leczenia pooperacyjnego podawano antracykliny. Zdecydowana większość chorych miała przerzuty trzewne. Obiektywne odpowiedzi kliniczne zaobserwowano u 41,5% chorych (95% CI 29,4–54,4%), a stabilizację choroby u dalszych 35% pacjentów. Mediana trwania odpowiedzi wynosiła 8,2 mies., mediana czasu do progresji 4,8 mies., a mediana przeżycia całkowitego 22 mies. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były alopecja i neuropatia. Neuropatię czuciową o nasileniu G1/G2 stwierdzono u 51%, a G3 u 20% chorych. Neuropatia ruchowa wystąpiła u 4 chorych (u 1 chorego G2, a u 3 chorych G3). U większości chorych, którzy średnio po 6 kursach przerwali leczenie z powodu neuropatii, doszło do jej cofnięcia. Neutropenia G4 wystąpiła u 27% chorych, przy czym gorączkę neutropeniczną zaobserwowano tylko u 2 pacjentów.

W kolejnym badaniu II fazy Thomas i wsp. [28] zastosowali iksabepilon u 66 chorych z uogólnionym rakiem piersi opornym na taksany, u których progresja wystąpiła w trakcie lub w ciągu 4 mies. po leczeniu taksanami. Zde-

cydowana większość chorych otrzymywała iksabepilon w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>/dzień *i.v.* q3w. W badanej populacji chorych zaobserwowano 12% objektywnych (tylko PR) odpowiedzi klinicznych (95% CI 4,7–26,5%). U dodatkowych 41% chorych stwierdzono stabilizację choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 2,2 mies., a mediana przeżycia całkowitego 7,9 mies. Najczęstszymi objawami niepożądanymi w stopniu G3 były: zmęczenie (27%), neuropatia czuciowa (12%), bóle mięśniowe (10%), nudności (6%) i wymioty (6%). U 5/6 chorych z neuropatią czuciową G3 doszło do zmniejszenia jej nasilenia do G1.

W badaniu II fazy przeprowadzonym przez Perez i wsp. [29] iksabepilon był stosowany u chorych z uogólnionym rakiem piersi, które wcześniej otrzymywały antracykliny, taksany i kapecytabinę. W badaniu tym 126 chorych otrzymywało iksabepilon w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>/dzień q3w. Odsetek objektywnych odpowiedzi klinicznych wyniósł 18,3% (95% CI 11,9–26,1%), a u dalszych 50% chorych zaobserwowano stabilizację choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 3,1 mies., a przeżycia całkowitego 8,6 mies. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o nasileniu G3 lub G4 była neutropenia, która wystąpiła u 54% chorych (w tym 4 przypadki gorączki neutropenicznej). Obwodową neuropatię czuciową G1 lub G2 stwierdzono u 49%, natomiast G3 lub G4 u 13% chorych (w tym G4 u 1 chorej).

W badaniu II fazy oceniano również skuteczność iksabepilonu w leczeniu przedoperacyjnym. U 164 chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi IIA–IIIB, z guzem  $\geq 3$  cm stosowano iksabepilon (40 mg/m<sup>2</sup> q3w) przez maksymalnie 4 kursy. Patologiczne odpowiedzi całkowite zaobserwowano u 19% chorych. Najczęstszym objawem niepożądanym była neutropenia G3 i G4, którą odnotowano odpowiednio u 14% i 5% chorych. Na podstawie badań genomicznych stwierdzono, że wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi występowało u chorych z potrójnie ujemnym (*triple-negative*) rakiem piersi [14].

W jedynym do tej pory zakończonym badaniu III fazy porównywano skojarzenie iksabepilonu z kapecytabiną z monoterapią kapecytabiną u chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi opornym na antracykliny i taksany [30]. W badaniu tym 752 chore zostały zrandomizowane do ramienia otrzymującego iksabepilon 40 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu q3w + kapecytabinę w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 14. dnia q3w lub kapecytabinę w monoterapii 2500 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 14. dnia q3w. Mediana przeżycia bez progresji w grupie chorych otrzymujących terapię skojarzoną była istotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej – 5,7 vs 4,1 mies. ( $p < 0,0001$ , HR 0,69, 95% CI 0,58–0,83) [31]. W grupie badanej stwierdzono również istotnie wyższy odsetek objektywnych odpowiedzi klinicznych 35 vs 14% ( $p < 0,0001$ ). Wśród chorych otrzymujących leczenie skojarzone objawy niepożądane G3 i G4 występowały częściej niż w grupie kontrolnej – neuropatia czuciowa 21 vs 0%, zmęczenie 9 vs 3%, neutropenia 68 vs 11%. Wśród chorych z zaburzeniami funkcji wątroby otrzymujących leczenie skojarzone stwierdzono więcej zgonów w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie kapecytabiną (3 vs 1%).

Iksabepilon stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z kapecytabiną okazał się lekiem względnie

dobrze tolerowanym. Reakcje nadwrażliwości – często obserwowane u chorych przyjmujących taksany – występowały stosunkowo rzadko i nie wymagały rutynowego stosowania premedykacji kortykosteroidami. W większości badań zastosowano premedykację blokerami receptorów H1 i H2. W badaniu Roché’go i wsp. część chorych oprócz premedykacji blokerami H1 i H2 otrzymywała dodatkowo kortykosteroidy. W badaniu tym w żadnej z grup nie zaobserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości, natomiast reakcje umiarkowane wystąpiły tylko u 6% chorych. Najczęstszym objawem niepożądanym przy stosowaniu iksabepilonu jest obwodowa neuropatia czuciowa, występująca zwykle u chorych otrzymujących jedną dawkę leku co 3 tyg. [17]. Profil toksyczności iksabepilonu – obejmujący neuropatię, neutropenię, bóle mięśniowe czy zmęczenie – jest podobny do toksyczności występującej u chorych otrzymujących taksany.

### Patupilon

Patupilon (EPO906) testowano w 2 badaniach I fazy. Toksycznością limitującą dawkę (DLT) była biegunka, pojawiająca się przy dawkach wyższych niż 2,5 mg/m<sup>2</sup> podawanych co 1 tydz. lub wyższych niż 8 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu co 3 tyg. Innymi częstymi objawami niepożądanymi były zmęczenie i neuropatia obwodowa. Opracowano 2 schematy dawkowania patupilonu na potrzeby badań II fazy – 2,5 mg/m<sup>2</sup> co 1 tydz. przez 6 tyg. z 3 tyg. przerwy lub przez 3 tyg. z 1 tyg. przerwy [32]. W badaniu Rubina i wsp. wśród 91 chorych zaobserwowano 3 odpowiedzi częściowe, w tym 1 u chorej z uogólnionym rakiem piersi [32].

Obecnie toczy się badanie II fazy oceniające przeżycia bez progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u 55 chorych z zaawansowanym rakiem piersi [17].

### KOS-862

Kos-862, analog epotilonu D, był testowany w monoterapii w 3 badaniach klinicznych I fazy i w skojarzeniu z trastuzumabem w 1 badaniu I fazy u chorych z zaawansowanym rakiem piersi. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym była neuropatia [17]. Skojarzenie KOS-862 z trastuzumabem u 13 chorych, w większości leczonych wcześniej taksanami i trastuzumabem, charakteryzowało się niewielką toksycznością, a częściowe odpowiedzi zaobserwowano u 2 pacjentów [17].

W badaniu II fazy, w którym oceniano skuteczność KOS-862 stosowanego w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 1 tydz. u 29 analizowanych chorych z przerzutowym rakiem piersi leczonych wcześniej antracyklinami i taksanami, zaobserwowano 5 odpowiedzi częściowych. Objawy niepożądane dotyczyły głównie obwodowego układu nerwowego.

### Sagopilon

Sagopilon (ZK-EPO) jest całkowicie syntetycznym epotilonem. W badaniach przedklinicznych wykazano silniejsze działanie hamujące proliferację w stosunku do linii komórkowych raka piersi zarówno wrażliwych, jak i opornych na taksany w porównaniu z taksanami i iksabepilonem [17, 33]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że



sagopilon może przenikać przez barierę krew-mózg, hamując wzrost pierwotnych guzów mózgu i przerzutów [34]. W badaniu I fazy 47 chorych z zaawansowanymi guzami litymi otrzymywało sagopilon. Najczęstszym objawem niepożądanym była neuropatia. U 2 chorych z rakiem piersi zaobserwowano odpowiedzi częściowe [17]. Aktualnie toczą się 2 badania II fazy oceniające (i) skuteczność sagopilonu u wcześniej leczonych chorych z przerzutowym rakiem piersi oraz (ii) odsetek odpowiedzi u chorych z rakiem piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [17].

### BMS-310705

BMS-310705 jest półsyntetycznym analogiem epotilonu B. Lek ten oceniano w kilku badaniach klinicznych I fazy. W jednym z nich BMS-310705 podawany w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> co 1 tydz. indukował obiektywne odpowiedzi kliniczne u chorych z zaawansowanym rakiem piersi (3 z 4 obserwowanych odpowiedzi częściowych), jednak kosztem nasilonej toksyczności (neuropatia i biegunka G3/4) [35].

### Podsumowanie

Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne potwierdziły, że epotilony są aktywne u chorych na raka piersi nawet w przypadku występowania oporności na taksany i antracykliny. Profil działań niepożądanych epotilonów został dobrze określony i nie odbiega od toksyczności typowej dla taksanów. Tym samym jednak najczęstszymi działaniami ubocznymi wymuszającymi redukcję dawki i ewentualne zaprzestanie terapii pozostają nadal mielosupresja i neuropatie obwodowe.

Obecnie trudno jest przewidzieć, na jakim etapie leczenia raka piersi będą miały zastosowanie epotilony. Do tej pory opublikowano wyniki tylko 1 badania III fazy potwierdzającego skuteczność terapii skojarzonej opartej na iksabepilonie i kapecytabinie u chorych na raka piersi opornego na taksany i antracykliny. Niezbędne są więc kolejne badania III fazy oceniające skuteczność epotilonów zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w pierwszej linii leczenia paliatywnego raka piersi. Konieczne będzie ustalenie właściwej kolejności stosowania taksanów i epotilonów. Cały czas trwają również poszukiwania czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby na wyselekcjonowanie chorych z guzami wybitnie wrażliwymi na epotilony. Jednym z takich czynników predykcyjnych może się okazać potrójnie ujemny fenotyp raka piersi. Innym potencjalnym czynnikiem predykcyjnym może być podwyższone stężenie acetylowanej  $\alpha$ -tubuliny w komórkach raka piersi, które koreluje z możliwością uzyskania stabilizacji choroby [24].

Epotilony stanowią nową grupę leków wykazujących aktywność przeciwnowotworową u chorych na raka piersi. Można się spodziewać, że w niedalekiej przyszłości leki te stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych zostaną włączone do standardów leczenia systemowego wczesnego i uogólnionego raka piersi.

W październiku 2007 r. w Stanach Zjednoczonych FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) zarejestrowała pierwszy epotilon – iksabepilon (Ixempra™, Bristol-Myers Squib) – do leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych uprzednio leczonych antracyklinami i taksanami.

### Piśmiennictwo

1. Belotti D, Vergani V, Drudis T, Borsotti P, Pitelli MR, Viale G, Giavazzi R, Tarabozzi G. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1843-9.
2. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D, Minischetti M, Nico B, Ria R, Pellegrino A, Dammacco F. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. *Blood* 1999; 94: 4143-55.
3. Chou TC, Zhang XG, Balog A, Su DS, Meng D, Savin K, Bertino JR, Danishefsky SJ. Desoxyepothilone B: an efficacious microtubule-targeted antitumor agent with a promising in vivo profile relative to epothilone B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9642-7.
4. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005; 205: 275-92.
5. Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol (R)). *J Biol Chem* 1997; 272: 2534-41.
6. Wartmann M, Altmann KH. The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002; 2: 123-48.
7. Séve P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 2001-7.
8. Mozzetti S, Ferlini C, Concolino P, et al. Class III beta-tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 298-305.
9. Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, et al. Clinical significance of class III beta-tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006; 28: 375-81.
10. Ranganathan S, Benetatos CA, Colarusso PJ, Dexter DW, Hudes GR. Altered beta-tubulin isotype expression in paclitaxel-resistant human prostate carcinoma cells. *Br J Cancer* 1998; 77: 562-6.
11. Monzó M, Rosell R, Sánchez JJ, et al. Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1786-93.
12. Szczylik C, Bodnar L, Miedzinska-Maciejewska M. Docetaxel i paklitaxel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności. *Wspolcz Onkol* 2004; 8: 435-46.
13. Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res* 1995; 55: 2325-33.
14. Cortes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyond taxanes: the epothilones. *Oncologist* 2007; 12: 271-80.
15. Bode CJ, Gupta ML Jr, Reiff EA, Suprenant KA, Georg GI, Himes RH. Epothilone and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry* 2002; 41: 3870-4.
16. Goodin S, Kane MP, Rubin EH. Epothilones: mechanism of action and biologic activity. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2015-25.
17. Cardoso F, de Azambuja E, Lago LD. Current perspectives of epothilones in breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 341-52.
18. Vansteenkiste J, Lara PN Jr, Le Chevalier T, et al. Phase II clinical trial of the epothilone B analog, ixabepilone, in patients with non-small-cell lung cancer whose tumors have failed first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3448-55.
19. Whitehead RP, McCoy S, Rivkin SE, et al. A Phase II trial of epothilone B analogue BMS-247550 (NSC #710428) ixabepilone, in patients with advanced pancreas cancer: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 2006; 24: 515-20.
20. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, Jr., Vaishampayan UN, Petrylak DP, Colevas AD, Sakr WA, Crawford ED. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8724-9.
21. Vahdat L. Ixabepilone: a novel antineoplastic agent with low susceptibility to multiple tumor resistance mechanisms. *Oncologist* 2008; 13: 214-21.
22. Abraham J, Agrawal M, Bakke S, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of BMS-247550, an epothilone B analog,

- administered intravenously on a daily schedule for five days. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1866-73.
23. Mani S, McDaid H, Hamilton A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of BMS-247550, a novel derivative of epothilone B, in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1289-98.
  24. Low JA, Wedam SB, Lee JJ, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2726-34.
  25. Denduluri N, Lee JJ, Walshe J, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, given daily for three days every three weeks, in metastatic breast cancer. *Invest New Drugs* 2007; 25: 63-7.
  26. Denduluri N, Low JA, Lee JJ, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3421-7.
  27. Roché H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3415-20.
  28. Thomas E, Taberero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3399-406.
  29. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407-14.
  30. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5210-7.
  31. Lechleider RJ, Kaminskas E, Jiang X, et al. Ixabepilone in combination with capecitabine and as monotherapy for treatment of advanced breast cancer refractory to previous chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4378-84.
  32. Rubin EH, Rothermel J, Tesfaye F, Tianling Ch, Hubert M, Ho YY, Hsu ChH, Oza AM. Phase I dose-finding study of weekly single-agent patupilone in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9120-9.
  33. Hoffmann J, Vitale I, Buchmann B, et al. Improved cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics underlie the wide anticancer activity of sagopilone. *Cancer Res* 2008; 68: 5301-8.
  34. Hoffmann J, Fichtner I, Lemm M, Lienau P, Hess-Stumpp H, Rotgeri A, Hofmann B, Klar U. Sagopilone crosses the blood-brain barrier in vivo to inhibit brain tumor growth and metastases. *Neuro Oncol* 2008 [Epub ahead of print].
  35. Sessa C, Perotti A, Lladò A, et al. Phase I clinical study of the novel epothilone B analogue BMS-310705 given on a weekly schedule. *Ann Oncol* 2007; 18: 1548-53.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Piotr Wysocki**  
Oddział Chemioterapii  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15  
61-866 Poznań