

Nanopartikulový nab-paklitaxel v liečbe metastatického karcinómu prsníka

MUDr. Radovan Barilla, PhD.¹, MUDr. Jozef Dolinský²

¹ Onkologické centrum, NsP Štefana Kukuru, Michalovce

² Národný onkologický ústav, Bratislava

Taxány, paklitaxel a docetaxel, spolu s antracyklínmi predstavujú základný kameň liečby včasného aj pokročilého karcinómu prsníka. Sú súčasťou liečebných štandardov ako v monoterapii, tak i v kombinácii s ďalšími cytostatikami alebo s preparátmi zo skupiny cieľenej liečby. Avšak napriek ich významnej klinickej účinnosti u viacerých typov solidných nádorov, je ich použitie do určitej miery obmedzené ich toxicitou, najmä pokiaľ ide o možnosť anafylaktickej reakcie, ktorá komplikuje liečbu a zhoršuje kvalitu života. Nanopartikulový na albumín viazaný paklitaxel (nab-paklitaxel) obsahuje 130 nm nanopartikuly naviazané na albumín, bez prítomnosti kremoforu ako vehikula. Vďaka svojim špeciálnym vlastnostiam umožňuje dosiahnuť vyššie intratumorálne koncentrácie paklitaxelu. V randomizovaných štúdiách fázy II a fázy III sa preukázala vyššia účinnosť a prijateľnejšia miera toxicity nab-paklitaxelu oproti klasickému paklitaxelu a docetaxelu. Táto nová lieková forma paklitaxelu predstavuje adekvátnu alternatívu voči klasickým taxánom v liečbe metastatického karcinómu prsníka.

Kľúčové slová: nab-paklitaxel, taxány, karcinóm prsníka, chemoterapia.

Nano-particle nab-paclitaxel in treatment of metastatic breast cancer

Taxanes, paclitaxel and docetaxel, are together with anthracyclines the cornerstone of treatment of both early and advanced breast cancer. They are established as the standard of care either as monotherapy or in combination with other cytostatic agents and targeted therapies. However, despite their significant clinical activity in many cancer types, the use of taxanes is often limited by significant toxicities, including hypersensitivity reactions, which complicate treatment and diminish quality of life. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) is a 130 nm particle cremophor free formulation. Due to its special properties it allows to reach higher intratumoral concentrations of paclitaxel. In randomized phase II and phase III trials has been shown a superior efficacy and safety of nab-paclitaxel over paclitaxel or docetaxel. This new therapeutic formulation of paclitaxel may be therefore an adequate alternative to classic formulation of taxanes in the treatment of metastatic breast cancer.

Key words: nab-paclitaxel, taxanes, breast cancer, chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 218–222

Taxány v liečbe pokročilého karcinómu prsníka

Taxány predstavujú dôležitú skupinu liekov s významnou klinickou aktivitou ako u včasného, tak aj u pokročilého karcinómu prsníka (1, 2). Paklitaxel aj docetaxel v monoterapii i v kombinácii s inými cytostatikami a preparátmi cieľenej liečby (u HER2 pozitívneho i HER2 negatívneho) sú štandardnou súčasťou liečby, ktorú odporúčajú prakticky všetky relevantné odborné spoločnosti. Vo viac ako 20 štúdiách s metastatickým karcinómom prsníka sa pozorovali analýzou 3 674 liečených pacientok liečebné odpovede 6 % – 62 % v závislosti od rozsahu ochorenia, stupňa predliečenia a prediktívnych faktorov liečby (3, 4). V randomizovanej klinickej štúdii, pozostávajúcej z 3 liečených skupín, ktorú publikovali Sledge s kolektívom autorov u pacientok s predtým ne-liečeným metastatickým karcinómom prsníka, sa pozorovali liečebné odpovede 34 % s paklitaxelom, 36 % s doxorubicínom a 47 % pri ich použití paclitaxelu a doxorubicínu v kombinácii. Medián času do zlyhania liečby bol 6, 5,8 a 8 mesiacov. Liečebná odpoveď na paklitaxel po predliečení

doxorubicínom bola 20 % a pri opačnom poradí použitia týchto cytostatík 22 %. Predĺženie prežívania pri dvojkombinácii oproti monoterapii sa nepodarilo preukázať (5). Asi 1 500 pacientok s metastatickým karcinómom prsníka sa zúčastnilo klinickej štúdie s rozličnými dávkami docetaxelu v monoterapii, pričom liečebné odpovede sa pozorovali u 30 – 68 %. Nepriame porovnanie oboch taxánov v štandardnom dávkovacom režime pritom naznačilo vyššiu efektivitu docetaxelu. Priame porovnanie paklitaxelu a docetaxelu u metastatického karcinómu prsníka bolo predmetom len jednej publikovanej klinickej štúdie. Medián času do progresie a celkové prežívanie bolo signifikantne lepšie u docetaxelu, avšak za cenu vyššej toxicity (6). Kombinácia niektorého z taxánov s ďalším preparátmi predstavujú teda súčasný liečebný štandard.

Charakteristika a vlastnosti konvenčných taxánov

Dominantným mechanizmom protinádorového účinku paklitaxelu je inhibícia depolymerizácie mikrotubulov, docetaxel má podobný

mechanizmus účinku. Taxány sú málo rozpustné vo vode a na prekonanie tejto vlastnosti je nevyhnutné použitie vehikula. U paklitaxelu ako vehikulum pôsobí kremofor (CrEL) a etanol, u docetaxelu polysorbát 80, ktoré však môžu znižovať ich účinnosť a zvyšovať toxicitu. Množstvo kremoforu, ktoré vyžaduje paclitaxel je pritom vyššie, ako pre iné liečivá. Kremofor je chemicky a biologicky aktívne vehikulum s uvoľňovaním diftalátov, ktoré sú zodpovedné za vyplavovanie histamínu a následnú hypersenzitívnu reakciu. Táto reakcia je charakterizovaná návalmi tepla, urtikáriou, bolesťou na hrudníku, tachykardiou, hypotenziou a angioedémom s výskytom u 20 – 40 % pacientov. Použitie premedikácie pozostávajúcej z dexametazónu, cimetidínu a diphenhydramínu výskyt tejto reakcie významne znížilo. Aj napriek tomu sa však vyskytuje hypersenzitívna reakcia nižšej intenzity približne v 40 % a v 2 – 3 % prípadov býva život ohrozujúca reakcia. Okrem toho, že kremofor sa najvýraznejšie podieľa pri aplikácii konvenčného paklitaxelu na hypersenzitívnej reakcii, spôsobuje aj hyperlipidémiu, zvýšenú krvnú zrážanlivosť a irever-

zibilnú senzorickú neuropatiu, ktorá participuje na axonálnej degenerácii a demyelinizácii (7, 8). Polysorbát 80, teda vehikulum, ktoré je súčasťou konvenčného docetaxelu, zapríčiňuje podobnú hypersenzitívnu reakciu, hoci v menšej miere ako kremofofor. Môže spôsobiť ťažkú ireverzibilnú neuropatiu a retenciu tekutín, čo do istej miery redukuje profylaxia dexametazónom. Podanie konvenčného paklitaxelu vyžaduje preto použitie špeciálnych infúzných setov a premedikáciu steroidmi a antihistaminikami (9).

Nanopartikulový na albumín viazaný paklitaxel – charakteristika

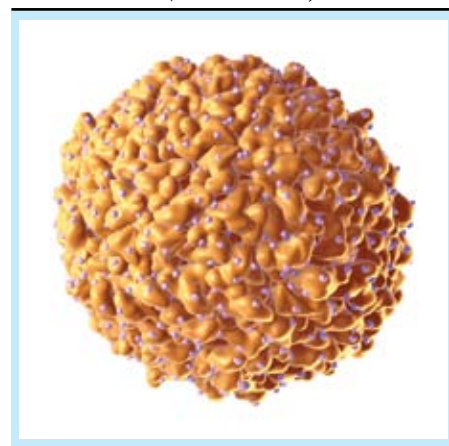
Vzhľadom na početnosť hypersenzitívnych reakcií pri podávaní konvenčného paklitaxelu, prax priniesla potrebu vývoja iného spôsobu jeho aplikácie, s vyššou mierou efektivity a nižšou mierou toxicity a elimináciou hypersenzitívnej reakcie. Nanotechnológia do výraznej miery pomohla naplniť tieto očakávania. Biologická aplikácia tzv. nanopartikul je rýchlo sa rozvíjajúcou súčasťou tejto technológie (10). Nab-Paklitaxel predstavuje formu 130 nm partikul bez kremofoforu. Lyofilizovaná forma paklitaxelu je pridaná k albumínu rozpustenom v 0,9 % roztoku NaCl s následnou produkciou koloidálnej suspenzie s koncentráciou albumínu 45 mg/ml a paklitaxelu 5 mg/ml, čo bráni obštrukcii kapilár. Premedikácia steroidmi a antihistaminikami sa nevyžaduje, čo predstavuje významný pokrok. Liek sa môže bezpečne podávať intravenózne v 100 ml roztoku NaCl v 30 minútovej infúzii bez potreby špeciálneho filtra. Molekula paklitaxelu má rovnaký mechanizmus protinádorového účinku, ako to je u konvenčného preparátu. Práve albumín umožňuje vyššie intratumorálne koncentrácie paklitaxelu mechanizmom uľahčenia procesu tzv. endotelálnej transcytozy do extravaskulárneho priestoru. Tento proces je možný vďaka naviazaniu albumínu na špecifický receptor na povrchu bunkovej membrány, ktorým je 60-kD glykoproteín (gp60-albondin), čo vedie k aktivácii špecifického intracelulárneho proteínu (caveolín-1), k následnej invaginácii bunkovej membrány a formácii transcytotických vezikúl, tzv. kalveolov, ktoré transportujú albumín s naviazaným nab-paklitaxelom cez endotelálne bunky do intersticiálneho priestoru (11).

Ďalším dôvodom, ktorý umožňuje zvýšenie koncentrácie nab-paklitaxelu v nádorovom tkanive, je prítomnosť špecifických receptorov SPARC (*secreted protein, acidic and rich in cysteine*), ktoré bývajú často exprimované na bunkách viacerých typoch solídnych nádorov. Ich prítomnosť býva spojená s horšou prognózou

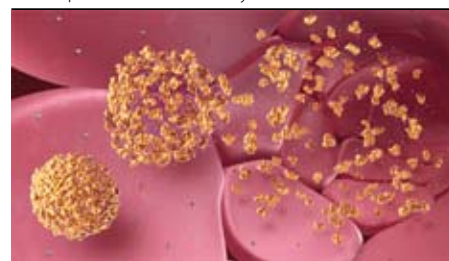
u karcinómu hlavy a krku, nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu prsníka (12, 13). Tento proteín hrá tiež dôležitú úlohu v procese angiogenézy aktiváciou AKT signálnej dráhy, ktorá je okrem iného dôležitá v procese bunkového prežívania a rezistencie na viaceré typy protinádorovej liečby. U SPARC pozitívnych HER2 pozitívnych aj negatívnych karcinómov prsníka sa u experimentálnych modelov zistili vyššie koncentrácie a bola pozorovaná vyššia efektivita u nab-paklitaxelu ako u docetaxelu. Dôkazy o pravdivosti tejto hypotézy vychádzajú z 3 klinických štúdií: CA-040, fáza I-II liečby pokročilého karcinómu pankreasu kombináciou gemcitabín plus nab-paklitaxel, N057E, fáza II neresekabilného malígneho melanómu IV. štádia s použitím kombinácie karboplatiny a nab-paklitaxel a BRE73, fáza II neoadjuvantnej liečby karcinómu prsníka kombináciou gemcitabín, epirubicín a nab-paklitaxel (14, 15, 16). Okrem toho sa predpokladá, že väzba nab-paklitaxelu na endotelálne bunky umožňuje i ďalšie zvýšenie efektivity, a to mechanizmom inhibície angiogenézy (17). Väzba na endotelálne bunky bola 9,9 x vyššia u nab-paklitaxelu a transcytoza 4,2 x vyššia u nab-paklitaxelu. Farmakokinetika nab-paklitaxelu a CrEl paklitaxelu bola sledovaná na potkanoch. Ako distribučný objem, tak klírens boli približne o 50 % vyššie u nab-paklitaxelu. (18) V metabolizme oboch preparátov pritom neboli pozorované signifikantné rozdiely. Intratumorálne koncentrácie paklitaxelu boli vyššie už pri prvom hodnotení po 5 minútach po podaní nab-paklitaxelu, čo svedčí o rýchlom uvoľňovaní paklitaxelu z naviazaného albumínu. Komparatívne farmakokinetické dáta boli získané od 24 pacientov, ktorí dostávali nab-paklitaxel alebo CrEl paklitaxel v rovnakých dávkach, ako boli použité v neskoršej fáze III štúdie. Tieto výsledky preukázali vyšší plazmatický klírens a distribučný objem u pacientov, ktorým bol podaný nab-paklitaxel (19). Toxický profil, maximálna tolerovaná dávka (MTD) a farmakokinetika nab-paklitaxelu podávaného každé 3 týždne bola hodnotená v klinickej štúdii fázy I u 19 pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi. Preparát bol podávaný v 30-minútovej infúzii v dávke 135 – 375 mg/m² (20), bez použitia premedikácie a výskytu akejkoľvek hypersenzitívnej reakcie. Maximálne tolerovaná dávka bola determinovaná na 300 mg/m², teda asi o 50 % vyššia, ako u CrEl paklitaxelu (175 mg/m² raz za 3 týždne). Dávku limitujúca toxicita bola senzorická neuropatia, stomatitída a superficiálna keratinopatia.

Rovnako bola hodnotená efektivita liečby pri podaní nab-paklitaxelu 1 x týždenne. 39 pacien-

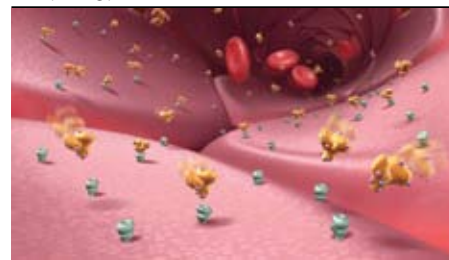
Obrázok 1. Komplex albumín-cytotoxická látka



Obrázok 2. Rozptýlenie nanočastíc viazaných v komplexoch albumín-cytotoxická látka



Obrázok 3. Naviazanie albumínu na špecifický receptor gp60.



tov so solídnyimi nádormi bolo liečených v dávke 80 – 200 mg/m² raz týždenne po dobu 3 týždne 1 x za mesiac (21). Preparát bol podávaný v 30-min. infúzii bez premedikácie. Dávku limitujúca toxicita bola grade 4 neutropénia a periférna neuropatia. V roku 2005 bola publikovaná štúdia fázy II, kde bola sledovaná efektivita a toxický profil podávaného nab-paklitaxelu v dávke 300 mg/m² v 30 minútovej infúzii raz za 3 týždne bez premedikácie u metastatického karcinómu prsníka (22). 48 pacientok bolo predliečených a 39 bolo nepredliečených. Celková odpoveď bola 48 % (64 % u nepredliečených pacientok). Medián času do progresie bol 26,6 týždňov a medián celkového prežívania 63,6 týždňov. Ani v tejto štúdii neboli pozorované nijaké hypersenzitívne reakcie. Toxicita, ktorá sa vyskytla bola typická pre paklitaxel, stupeň 4 neutropénia (24 %) a stupeň 3 senzorická neuropatia (11 %). Výsledky tejto štúdie viedli k iniciácii štúdie tretej fázy u metastatického karcinómu prsníka.

Tabuľka 1. Liečebné odpovede podľa podskupín.

Podskupina pacientov	nab-Paklitaxel 260 mg/m ²			CrEI paklitaxel 175 mg/m ²			P hodnota
	Pac/ všetci pac.	%	95 % CI (%)	Pac/ všetci pac.	%	95 % CI (%)	
Všetci pacienti	76/229	33	27.09, 39.29	42/225	19	13.58, 23.76	.001
Prvá línia	41/97	42	32.44, 52.10	24/89	27	17.75, 36.19	.029
Druhá a ďalšie línie	35/132	27	18.98, 34.05	18/136	13	7.54, 18.93	.006
Predošlá antracyklínová liečba							
Adjuvantná Rx. a/alebo Metastatická chor.	60/176	34	27.09, 41.09	32/175	18	12.56, 24.01	.002
Metastatic chor.	31/115	27	18.85, 35.07	18/130	14	7.91, 19.78	.010
Dominantne metastatická choroba							
Viscerálne	59/176	34	26.55, 40.50	34/182	19	13.02, 24.34	.002
Nonviscerálne	17/50	34	20.87, 47.13	8/43	19	6.97, 30.24	NS
Vek, roky							
<65	68/199	34	27.58, 40.76	36/193	19	13.16, 24.15	<.001
≥65	8/30	27	10.84, 42.49	6/32	19	5.23, 32.27	NS

Prebraté z Gradishar et al. 2005

Key: CI = Confidence interval; NS = Nesignifikantné; Pac = pacienti

Tabuľka 2. Výsledky liečby nab-paklitaxelom a CrEI paklitaxelom.

	nab-paklitaxel n = 104	CrEI paklitaxel n = 106	P hodnota
Celková odpoveď, n (%); 95 % CI	56 (54); 44.3 – 63.4	31 (29); 20.6 – 37.9	<.001
Kompletná remisia (CR), n (%)	2 (2)	0	
Parciálna remisia (PR), n (%)	54 (52)	31 (29)	
Stabilizácia choroby ≥ 16 týždňov alebo CR, alebo PR, n (%)	74 (71)	60 (57)	.071
Liečebná odpoveď podľa línií, n (%)			
Prvá línia, metastatická choroba	34/61 (56)	17/64 (27)	<.001
≥ Druhá línia, metastatická choroba	22/43 (51)	14/42 (33)	.181
Liečebná odpoveď podľa predliečenia antracyklínmi, n (%)			
Áno	29/60 (48)	24/72 (33)	.132
Nie	27/44 (61)	7/34 (21)	.001
Medián času do progresie (mesiace); 95 % CI	7.6; 6.7 – 8.6	6.2; 4.7 – 8.0	.078
Medián prežívania bez progresie (mesiace); 95 % CI	7.6; 6.7 – 8.5	6.2; 4.7 – 8.0	.118
Medián celkového prežívania (mesiace)	17.8	17.8	.847

Prebraté z Guan et al. 2009

Nanopartikulový na albumín viazaný paklitaxel – porovnanie s konvenčným paklitaxelom alebo docetaxelom

Vo veľkej medzinárodnej štúdii fázy III boli porovnávané ekvipotentné dávky nab-paklitaxelu a CrEI paklitaxelu u pacientok s metasta-

tickým karcinómom prsníka (23, 24). Spolu 460 pacientok bolo randomizovaných na 2 skupiny, kde jedna skupina bola liečená nab-paklitaxelom v dávke 230 mg/m² intravenózne každé 3 týždne bez premedikácie (n = 229) alebo CrEI paklitaxelom v dávke 175 mg/m² tiež raz za 3 týždne so štandardnou premedikáciou (n = 225).

Uvedené pacientky v minulosti buď neboli predliečené taxánmi, alebo ak tomu tak bolo v rámci adjuvancie, tak minimálny interval od ukončenia taxánovej liečby bol 1 rok. 86 % žien bolo v minulosti predliečených chemoterapiou, ale iba 41 % dostalo chemoterapiu pre metastatické ochorenie. Primárnym sledovaným cieľom bola liečebná odpoveď, sekundárnymi cieľmi potom celkové prežívanie a čas do progresie. Hypotézou bola non-inferiorita nab-paklitaxelu a predpoklad, že nab-paklitaxel dosiahne aspoň 75 % účinnosti konvenčného paklitaxelu. Pacientky liečené nab-paklitaxelom dosiahli štatisticky signifikantne vyššiu liečebnú odpoveď oproti pacientkam v skupine s konvenčným preparátom 33 % vs. 19 % (P < 0,001). U nepredliečených bola liečebná odpoveď 42 % a 29 % (P < 0,029) a u antracyklínmi predliečených pacientok 34 % a 18 % (P = 0,002). Liečebné odpovede podľa podskupín sú zhrnuté v tabuľke 1.

Bol pozorovaný signifikantne dlhší čas do progresie 23,0 vs. 19,6 týždňov (HR = 0,75, (P = 0,006). Okrem toho sa v tejto štúdii u predliečených pacientok zistilo aj štatisticky signifikantné predĺženie prežívania 56,4 vs. 46,7 týždňov (HR = 0,73, P = 0,024). Incidencia hypersenzitívnych reakcií v oboch ramenách bola minimálna, v skupine liečených nab-paklitaxelom sa nevyskytol nijaký závažnejší prípad. Toxicita bola výrazne nižšia u žien liečených nab-paklitaxelom, najmä pokiaľ ide o mieru neutropénie stupňa 4 (9 % vs. 22 %) napriek dávke vyššej asi o 50 %. Senzorická neuropatia stupňa 3 bola vyššia v skupine s nab-paklitaxelom (10 % vs. 2 %), ale bola dobre zvládnuteľná. Laboratórne odchýlky boli častejšie pozorované v skupine s konvenčným paklitaxelom, najčastejšie hyperglykémia (najmä na vrub premedikácie steroidmi), častejšie u žien nad 65 rokov. Nab-paklitaxel teda preukázal v tejto štúdii vyššiu efektívitu a nižšiu toxicitu. Podobné výsledky boli pozorované v štúdiu ázijských pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré boli liečené rovnakými preparátmi a podobným dávkovacím režimom, nab-paklitaxel bol podávaný v dávke 260 mg/m² raz za 3 týždne (25). Liečebná odpoveď bola výrazne vyššia u nab-paklitaxelu ako u CrEI paklitaxelu, 54 % vs. 29 % (P < 0,001). Platilo to pre skupinu pacientok, u ktorých išlo o prvú líniu liečby, 56 % vs. 29 % (P < 0,001) a u pacientok, ktoré neboli v minulosti vystavené expozícii antracyklínmi, 61 % vs. 21 % (P = 0,001). Medián času do progresie bol 7,6 vs. 6,2 mesiacov (P = 0,078) a medián prežívania bez progresie 7,6 vs. 6,2 mesiacov (P = 0,118), všetko v prospech nab-paklitaxelu. Najčastejšou toxicitou bola alopecie a perifér-

na neuropatia, podobná v oboch skupinách. Výsledky liečby sú zhrnuté v tabuľke 2.

Nedávne výsledky naznačujú, že paklitaxel v týždňovom dávkovacom režime môže byť účinnejší, ako keď je podávaný raz za 3 týždne (26). V randomizovanej štúdii fázy II bola porovnávaná účinnosť a bezpečnosť nab-paklitaxelu a docetaxelu (27). Spolu 300 pacientok predtým neliečených pre metastatický karcinóm prsníka, bolo rozdelených do 4 skupín: nab-paklitaxel 300 mg/m² raz za 3 týždne, nab-paklitaxel 100 alebo 150 mg/m² raz týždenne (vždy bez premedikácie) v 30-minútovej infúzii, alebo docetaxel 100 mg/m² raz za 3 týždne (s premedikáciou dexametazónom) v 60-minútovej infúzii. Primárnym cieľom bola liečebná odpoveď podľa RECIST kritérií. Liečebná odpoveď bola 45 %, 49 % pre nab-paklitaxel v týždňovom režime v dávke 100 a 150 mg/m² a 35 % pre docetaxel. Medián prežívania bez progresie bol lepší u nab-paklitaxelu 150 mg/m² týždenne ako u docetaxelu 14,6 vs. 7,8 mesiacov (so štatistickou signifikanciou), a taktiež u 3-týždňového nab-paklitaxelu oproti docetaxelu (ale bez štatistickej signifikancie). Pokiaľ ide o toxický profil liečby, vo všetkých skupinách s nab-paklitaxelom sa zistila nižšia miera stupňa 3 – 4 neutropénie a febrilnej neutropénie. Incidencia neutropénie stupňa 4 bola 5,9, 5 a 75 % pre skupiny liečených v poradí skupín, ako vyššie uvedené. Periférna neuropatia bola podobne častá, ale čas do zotavenia z tejto toxicity bol taktiež významne kratší u všetkých skupín s nab-paklitaxelom (28).

Kombinácie nab-paklitaxelu s cytostatikami a preparátmi cielenej terapie

Kombinácie nab-paklitaxelu s cytostatikami

Kombinácia gemcitabínu s nab-paklitaxelom u metastatického karcinómu prsníka bola hodnotená vo fáze II klinickej štúdie. 50 pacientok bolo liečených nab-paklitaxelom v dávke 125 mg/m² a gemcitabínom 1 000 mg/m² deň 1, 8, 15 raz za 3 týždne až do progresie choroby. 25 % pacientok bolo nepredliečených a 30 % bolo predliečených v minulosti taxánmi. Liečebná odpoveď bola vyhodnocovaná podľa RECIST kritérií a bola 50 %. Medián trvania odpovede bol 6,9 mesiacov a medián prežívania bez progresie 7,9 mesiacov. Najvýznamnejšia toxicita bola hematologická. Neutropénia stupňa 3 – 4 bola pozorovaná u 54 %, trombocytopenia u 12 % a anémia u 14 % liečených žien. Efektivita a toxicita nab-paklitaxelu bola ďalej hodnotená v kombinácii s kapecitabínom u podobnej populácie

pacientiek. Nab-paklitaxel bol podávaný v dávke 125 mg/m² ako deň 1, 8 a kapecitabín 825 mg/m² deň 1 – 4 raz za 3 týždne (29). Celková odpoveď bola 69 %. Asi u 50 % liečených žien bolo objektivizované zmenšenie rozsahu nádorových ložísk. Medián prežívania bez progresie bol 9 mesiacov. Bola zaznamenaná neutropénia u 5 a febrilná neutropénia u 2 pacientok. Celkovo bola liečba dobre tolerovaná.

Kombinácie nab-paklitaxelu s preparátmi cielenej terapie

V nerandomizovanej fáze II klinickej štúdie bol pacientkám s pokročilým karcinómom prsníka podávaný nab-paklitaxel s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu, a to ako prvá línia terapie (30). Ženy s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka boli liečené nab-paklitaxelom deň 1, 8, 15 v 28-dňovom cykle a boli stratifikované podľa HER2 stavu: 48 pacientiek bolo HER2 negatívnych, 22 HER2 pozitívnych a stav HER2 nebol známy u 2 z nich. Trastuzumab dostávali prirodzene iba HER2 pozitívne ženy. Celkovo bolo zaradených 72 žien a u 47 mohla byť zodpovedne vyhodnotená liečebná odpoveď. Liečebná odpoveď bola 42,6 %. Medián času do progresie bol 15,9 mesiacov, 1-ročné prežívanie zaznamenané u 79 % a 2-ročné u 59 % pacientok. Najčastejšou toxicitou bola neutropénia stupňa 3 a senzorická neuropatia.

Seidman s kolektívom autorov v klinickej štúdii hodnotil prínos kombinácie karboplatiny a nab-paklitaxelu spolu s trastuzumabom u HER2 pozitívnych pacientok s metastatickým karcinómom prsníka (31). 44 % žien bolo v minulosti v rámci adjuvancie alebo neoadjuvantnej liečby predliečených antracyklínmi a 34 % taxánmi. Hodnotených bolo 30 pacientok. Prvé 4 zaradené pacientky dostávali 75 mg/m² 1 x týždenne deň 1, 8, 15 raz za 28 dní, aby sa zhodnotil toxický profil. Ďalšie pacientky potom už dostávali 100 mg/m² preparátu a karboplatinu s AUC 2 v rovnakej dávkovacej schéme. Trastuzumab bol podávaný v štandardnej dávke 4 mg/kg úvodne a 2 mg/kg následne kontinuálne. Liečba prebiehala do progresie alebo neúnosnej toxicity. Celkovo miera klinického benefitu, teda súčet kompletných, parciálnych remisí a stabilizácie choroby viac ako 16 týždňov bol až v 83 %. Pozorovaný bol medián trvania odpovede 28 mesiacov a medián prežívania bez progresie 15,9 mesiacov. Neutropénia stupňa 3/4 bola pozorovaná u 41 %, resp. 13 % liečených žien. U 3 žien sa zaznamenala neuropatia stupňa 3.

V klinickej štúdii fázy III bolo v minulosti hodnotených 722 HER2 negatívnych žien s metasta-

tickým karcinómom prsníka, ktoré dostávali CrEI paklitaxel v dávke 90 mg/m² v týždňových intervaloch deň 1, 8, 15 raz za mesiac a bevacizumab 10 mg/kg raz za 14 dní (32). Liečebná odpoveď bola 36,9 vs. 21,2 % a medián času prežívania bez progresie 11,8 vs. 5,9 mesiaca. Celkové prežívanie bolo však v oboch skupinách podobné (26,7 vs. 25,2 mesiacov). Na základe výsledkov tejto štúdie bola na konferencii ASCO 2008 prezentovaná klinická štúdia fázy II s rovnakou populáciou pacientok, kde bol však s bevacizumabom podávaný nab-paklitaxel v prvej línii liečby u 49 žien (33). Pozorovaná bola liečebná odpoveď u 33 % pacientok a medián prežívania bez progresie 9,2 mesiacov. Najčastejšou toxicitou bola hematologická, neutropénia stupňa 3/4 u 30 % a 16 % pacientok. Najčastejšia nehematologická toxicita stupňa 3/4 bola senzorická neuropatia.

Na ASCO konferencii v roku 2011 autori Northfelt so spoluautormi publikovali výsledky klinickej štúdie fázy II, kde bola sledovaná efektivita a toxicita trojkombinácie nab-paklitaxel, gemcitabín a bevacizumab. Pacientky s metastatickým karcinómom prsníka, celkovo 47 žien, dostávalo nab-paklitaxel 125 mg/m² a gemcitabín 1 000 mg/m² ako deň 1, 8 a bevacizumab 15 mg/kg ako deň 1, všetko raz za 3 týždne (34). Bola pozorovaná objektívna odpoveď 69 %. Medián trvania odpovede bol 9,9 mesiacov, medián prežívania bez progresie 11,7 mesiacov a 1 ročné prežívanie v 84 %. Najčastejšia toxicita stupňa 3/4 bola hematologická, najmä neutropénia. Primárna hypotéza predpokladu 6 mesačného prežívania bez progresie viac ako 60 % sa potvrdila.

Záver

Nab-paklitaxel má významnú protinádorovú aktivitu u metastatického karcinómu prsníka a preparát Abraxane bol na túto diagnózu v januári 2005 schválený FDA a v januári 2008 EMEA u pacientok, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby po chemoterapii na báze antracyklínov, alebo ak takáto liečba nebola možná. Nab-paklitaxel v dávke 260 mg/m² podávaný raz za 3 týždne má lepší terapeutický index ako štandardný CrEI paklitaxel podávaný 3 týždne s preukázanou vyššou liečebnou odpoveďou a dlhším časom do progresie, naviac s výhodnejším profilom toxicity (okrem periférnej neuropatie). Nespornou výhodou je kratšia doba aplikácie formou 30 minútovej infúzie bez premedikácie steroidmi s možnosťou vyhnúť sa ich početným nežiaducim účinkom, najmä u niektorých pacientok s diabetes mellitus alebo inou komorbiditou, kde ich aplikácia môže mať nežiaduce dôsledky.

Klinické štúdie dokázali viaceré jeho výhody v porovnaní s konvenčným paclitaxelom alebo docetaxelom. Preto aj v našich podmienkach predstavuje výhodnú liečebnú alternatívu. Nádejné sa ukazujú aj kombinácie nab-paclitaxelu s inými cytostatikami a cieľovými preparátmi, ale budú potrebné ďalšie overovacie štúdie. Okrem toho vzhľadom na prítomnosť nadmernej expresie SPARC receptorov u viacerých ďalších solídnych nádorov a jedinečný mechanizmus účinku, v budúcnosti sa pravdepodobne uplatní aj v liečbe najmä karcinómu prostaty, karcinómu pankreasu, nemalobunkového pľúcneho karcinómu alebo malígneho melanómu.

Literatúra:

- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995; 322 (15): 1004-14.
- Mayer L, Burnstein H. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol-Oncol Clin North Am.* 2007; 21: 257-72.
- Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, et al. The role of liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (6 Suppl 13): 106-44.
- Winer EP, Berry DA, Woolf S, et al. Failure of high dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2061-8.
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front line chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003; 21 (4): 588-92.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (24): 5542-51.
- Sparreboom A, Van Zuylen L, Brouwer E, et al. Cremophor – El mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical Pharmacokinetics implications. *Cancer Res.* 1999; 59: 1454-7.
- Vaishampayan U, Van Zuylen L, Werveij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs.* 2001; 19: 125-41.
- Gelderblom H, Werveij J, Nooter K, et al. The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1590-8.
- Thei T, Peter D, Eric Drexler JK, et al. Nanotechnology. *Nat Nanotechnol.* 2006; 1: 8-10.
- Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentration, and endothelial cell transport of cremophor free, albumin bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1317-24.
- Chin D, Boyle GM, Williams RM, et al. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2005; 113: 789-97.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Brekken RA, et al. Enhanced expression of SPARC/osteonectin in the tumor associated stroma of non-small cell lung cancer is correlated with markers of hypoxia/acidity and with poor prognosis of patients. *Cancer Res* 2003; 63: 5376-80.
- Von Hoff D, Ramanathan E, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G), plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: a phase I-II study (Abstract 4525). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 15s.
- Markovic SN, Suman VJ, Kottschade LA, et al. A phase II trial of carboplatin (C) and nab-paclitaxel (ABI-007-nab-P) in patients with unresectable stage IV melanoma: final data from N057E (Abstract 9055). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 15s.
- Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. Single agent nab-paclitaxel given weekly (3/4) as first line therapy for metastatic breast cancer (An International Oncology Network study, *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 1118.
- Volk LD, Flister MJ, Bivens CM, et al. Nab-paclitaxel efficacy in the orthopic model of human breast cancer is significantly enhanced by concurrent anti-vascular endothelial growth factor A therapy. *Neoplasia* 2008; 10: 613-18.
- Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and Paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (11): 4136-43.
- Nyman DW, Cambell KJ, Hersh E, et al. A phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7785-93.
- Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetics study of ABI-007, a Cremophor free, protein stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 1038-44.
- Nyman DW, Cambell KJ, Hersh E, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies.
- Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6019-6026.
- Gradishar WJ, Tjulajdin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin bound - paclitaxel compared with polyethylated castor-oil based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7794-803.
- Davidson N, Tjulajdin S, et al. Overall analysis of a randomized phase III trial comparing nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline. *European Breast Cancer Conference (EBCC).* 15. – 19. April 2008, Berlin, Germany (Abstract 569).
- Guan ZZ, Feng F, Li QL, et al. Randomized study comparing nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel in Chinese patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; Part 1:25 (Suppl 18S): Abstract 1038.
- Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III of trial of weekly compared with every three weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642-1649.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Randomized comparison of nab-paclitaxel weekly or every 3 weeks compared to docetaxel every 3 weeks as first line therapy in patients with metastatic breast cancer. *European Breast Cancer Conference (EBCC): April 15. – 19., 2008, Berlin, Germany (Poster 409).*
- Roy V, LaPlan BR, Gross GG, et al. A phase II trial of weekly nab-(nanoparticle albumin bound) paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Annals of Oncology.* 2009; 20: 449-53.
- Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABX) + capecitabine (XEL) in first line treatment of metastatic breast cancer (MBC). *Somer B et al. ASCO 2007. Abstract 1053.*
- Mirtsching BC, Cosgriff T, Chidiac T, et al. Single agent Abraxane given weekly (3/4) as first line therapy for metastatic breast cancer (An International Oncology Network Study, 1-04-012). *Proc Am S Clin Oncol* 2008; Abstract 1118.
- Seidman AD, Danso M, Bach A, et al. Phase II Study of weekly nab-paclitaxel, carboplatina and trastuzumab as first-line therapy of HER2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am S Clin Oncol.* 2008; Abstract 1047.
- Kathy Miller MD, Molin Wang PhD, Julie Gralow MD, et al. Paclitaxel + Bevacizumab vs Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
- M.A. Danso, J. L. Blum, N. J. Robert, et al. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first line treatment in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol, Vol 26, No 15S (May 20 Suppl),* 2008: 1075.
- D.W.Northfeld, A.C. Dueck, T.P. Flynn, et al. Phase II trial combining nab-paclitaxel (NP), gemcitabine (G), and bevacizumab (B) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): NCTG N0735. 2011 ASCO Annual meeting, *J Clin Oncol* 29: 2011 (Suppl, Abstract 1126).

MUDr. Radovan Barilla, PhD.
Onkologické centrum, NsP Štefana
Kukuru, Michalovce
barila14@stonline.sk

