

Nanopartikulové technológie, nab-paklitaxel a nové možnosti v liečbe vybraných nádorových chorôb

MUDr. Radovan Barilla, PhD., MUDr. Tomáš Šálek

Svet zdravia, a. s., Onkologické centrum, NsP Štefana Kukuru Michalovce, a. s., Michalovce
Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava

Moderná liečba mnohých nádorových ochorení za posledné obdobie dokázala významným spôsobom predĺžiť prežívanie pacientov. Existujú však niektoré druhy nádorov, kde aj napriek pokrokom v liečbe mortalita zostáva nezmenená. Nanopartikulová technológia predstavuje inovatívnu možnosť farmakologickej modifikácie paklitaxelu, ktorý dnes predstavuje štandardný preparát v liečbe viacerých nádorových chorôb. Naviazanie paklitaxelu na nanočastice albumínu malo za následok zmenu jeho farmakologických vlastností, ako napríklad zvýšenie efektivity, zníženie toxicity a významnú elimináciu hypersenzitívnej reakcie. Liečba nab-paklitaxelom dokázala predĺžiť prežívanie aj pri takom závažnom ochorení, ako je adenokarcinóm pankreasu.

Kľúčové slová: SPARC, paklitaxel, nanopartikulový, gemcitabín, chemoterapia, karcinóm pankreasu, karcinóm prsníka.

Nab-technologies, nab-paclitaxel and new treatment possibilities in the treatment of selected oncology diseases

Modern treatment of many oncology diseases has importantly prolonged the patients survival. Despite the progress in the treatment, there are some types of cancer where mortality remains unchanged. Nab-technology represents an innovative pharmacological modification of paclitaxel, which is still a standard product in the treatment of various oncology diseases. Binding the paclitaxel to nanoparticles of albumin resulted in the changes of pharmacological characteristics e. g., increased efficacy, decreased toxicity and important elimination of hypersensitive reactions. Treatment with nab-paclitaxel has been able to prolong survival in such a serious disease, like pancreatic adenocarcinoma.

Key words: SPARC, paclitaxel, nanoparticulate, gemcitabine, chemotherapy, pancreatic cancer, breast cancer.

Onkológia (Bratislava), 2014; roč. 9(4): 253–256

V súčasnej onkológii sme svedkami situácie, keď sme nútení priznať, že pri viacerých nádorových ochoreniach nám takzvaná biologická cieľná liečba nepriniesla uspokojivé výsledky (pri karcinóme pankreasu a žlčových ciest to platí obzvlášť). Čoraz viac odborníkov preto vyslovuje nutnosť návratu k hľadaniu nových cytostatík, respektíve nutnosť modifikácie farmakologických vlastností tých liekov, ktoré už máme, za účelom vyššej efektivity, jednoduchšej formy aplikácie, respektíve nižšej miery toxicity. Nanopartikulová technológia predstavuje inovatívnu možnosť farmakologickej modifikácie paklitaxelu, ktorý dnes predstavuje štandardný preparát v liečbe viacerých nádorových chorôb, vďaka čomu sa otvárajú nové liečebné perspektívy.

Charakteristika a vlastnosti konvenčných taxánov

Dominantným mechanizmom protinádorového účinku paklitaxelu je inhibícia depolymerizácie mikrotubulov, docetaxel má podobný mechanizmus účinku. Paklitaxel je málo rozpustný vo vode a na prekonanie tejto vlastnosti je nevyhnutné použitie vehikula, ktorým je cremophor (CrEI) a etanol, pri docetaxeli sa vyžaduje polysorbát 80, ktoré môžu znižovať ich účinnosť a zvyšovať

toxicitu. Množstvo cremophoru, ktoré sa vyžaduje pri podávaní paklitaxelu, je pritom vyššie ako pre iné liečivá. Cremophor je chemicky a biologicky aktívny a uvoľňuje diftaláty, ktoré sú zodpovedné za uvoľňovanie histamínu a následnú hypersenzitívnu reakciu. Tá je charakterizovaná návalmi tepla, urtikáriou, bolesťou na hrudníku, tachykardiou, hypotenziou a angioedémom. Hypersenzitívne reakcie sa u pacientov vyskytujú v 20 – 40 %. Premedikácia s použitím dexametazónu, cimetidínu a diphenhydramínu túto pravdepodobnosť významne znížila, ale i tak sa menšia reakcia vyskytuje približne v 40 % a pri 2 – 3 % prípadov býva reakcia život ohrozujúca. Okrem toho, že cremophor sa najvýraznejšie podieľa na aplikácii konvenčného paklitaxelu na hypersenzitívnej reakcii, spôsobuje hyperlipidémiu, zvýšenú krvnú zrážavosť a ireverzibilnú senzorickú neuropatiu, ktorá participuje na axonálnej degenerácii a demyelinizácii (1, 2). Polysorbát 80, teda vehikulum, ktoré je súčasťou konvenčného docetaxelu, zapríčiňuje podobnú hypersenzitívnu reakciu, hoci menej ako cremophor. Môže spôsobiť ťažkú ne reverzibilnú 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 (3).

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, nižšou mierou toxicity a elimináciou hypersenzitívnej reakcie. Nanotechnológia do výraznej miery pomohla naplniť tieto očakávania. Biologická aplikácia takzvaných nanopartikul je rýchlo sa rozvíjajúcou sa súčasťou tejto technológie (4). Nab-paklitaxel predstavuje formu 130 nm partikul bez cremophoru. 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 pri konvenčnom preparáte. Práve albumín umožňuje vyššie intratumorálne koncentrácie paklitaxelu mechanizmom uľahčenia procesu takzvanej endotelialnej 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, takzvaných caveolov, ktoré transportujú albumín (a s ním nab-paklitaxel) cez endotelálne bunky do intersticiálneho priestoru (5). Ďalší dôvod, ktorý umožňuje zvýšenú koncentráciu nab-paklitaxelu v nádorovom tkanive, je prítomnosť špecifických receptorov SPARC (secreted protein, acidic and rich in cystein), ktoré bývajú často exprimované na bunkách viacerých typov solídnych nádorov. Ich prítomnosť býva spojená s horšou prognózou pri karcinóme hlavy a krku, nemalobunkovom karcinóme pľúc, karcinóme prsníka a karcinóme pankreasu. Tento proteín má dôležitú úlohu aj v procese angiogenézy aktiváciou AKT signálnej dráhy, ktorá je okrem iného dôležitá v procese bunkového prežívania a rezistencie na viaceré typy protinádorovej liečby. Pri SPARC pozitívnych, HER2 pozitívnych aj negatívnych karcinómoch prsníka sa pri experimentálnych modeloch zistili vyššie koncentrácie a bola pozorovaná vyššia efektívnosť pre nab-paklitaxel ako pri docetaxeli. Dôkazy o pravdivosti tejto hypotézy vychádzajú z troch 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. Okrem toho sa predpokladá, že väzba nab-paklitaxelu k endotelialným bunkám umožňuje i ďalšie zvýšenie efektivity, a to mechanizmom inhibície angiogenézy. Toxický profil, maximálna tolerovaná dávka (MTD) a farmakokinetika nab-paklitaxelu podávaného každé tri 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 (6). Napriek tomu, že sa nepoužila nijaká premedikácia, neboli pozorované žiadne hypersenzitívne reakcie. Maximálna tolerovaná dávka bola determinovaná na 300 mg/m², teda asi o 50 % vyššia ako pri CrEI paklitaxeli (175 mg/m² raz za tri týždne). Toxicita, ktorá limitovala dávku, bola sensorická neuropatia, stomatitída a superficiálna keratinopatia. Tridsaťdeväť pacientov so solídnyimi nádormi bolo liečených v dávke 80 – 200 mg/m² raz týždenne počas obdobia troch týždňov. Preparát bol podávaný v 30-minútovej infúzii bez premedikácie. Toxicita 4. stupňa, ktorá limitovala dávku, bola neutropénia a periférna neuropatia.

Tabuľka 1. Liečebné odpovede podľa podskupín

	nab-paklitaxel 260 mg/m ²		CrEI paklitaxel 175 mg/m ²		P hodnota
	pac./všetci pac.	% 95% CI (%)	pac./všetci pac.	% 95% CI (%)	
Podskupina pacientov					
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
Predchádzajúca 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

Vysvetlivky: CI – confidence interval; NS – nesignifikantné; pac. – pacienti

Tabuľka 2. Prežívania v štúdiách porovnávajúcich gemcitabín verus gemcitabín spolu s iným cytostatikom

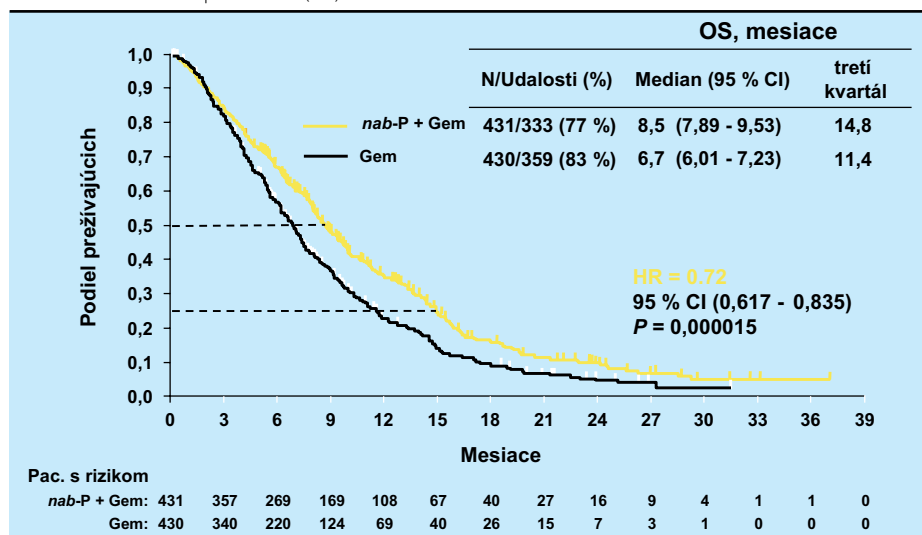
Autor	Rok	Liečebný režim	Medián prežívania (mesiace)	P	HR	95 % CI
Oettle	2005	Gemcitabín	6,3	0,848	0,98	0,82 – 1,18
		Gemcitabín + Pemetrexed	6,2			
Rocha Lima	2004	Gemcitabín	6,6	0,789	1,04	0,84 – 1,30
		Gemcitabín + Irinotekán	6,3			
Stathopoulos	2006	Gemcitabín	6,5	0,970	na	na
		Gemcitabín + Irinotekán	6,4			
O'Reilly	2004	Gemcitabín	6,2	0,52	0,93	0,74 – 1,17
		Gemcitabín + Exatekán	6,7			

Nanopartikulový na albumín viazaný paklitaxel pri karcinóme prsníka

Vo veľkej medzinárodnej štúdii fázy III boli porovnané ekvipotentné dávky nab-paklitaxelu a CrEI paklitaxelu u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka (7). Spolu 460 pacientok bolo randomizovaných na dve skupiny, kde jedna skupina bola liečená nab-paklitaxelom v dávke 230 mg/m² intravenózne každé tri týždne bez premedikácie (n = 229) alebo CrEI paklitaxelom v dávke 175 mg/m² takisto raz za tri týždne so štandardnou premedikáciou (n = 225). Uvedené pacientky v minulosti buď neboli predliečené taxánmi, alebo ak to tak bolo v rámci adjuvancie, minimálny interval od ukončenia taxánovej liečby bol jeden rok. V minulosti

bolo predliečených chemoterapiou 86 % žien, ale iba 41 % dostalo chemoterapiu pre metastatické ochorenie. Primárnym sledovaným cieľom bola liečebná odpoveď, sekundárnymi cieľmi celková prežívania a čas do progresie. Pacientky liečené nab-paklitaxelom dosiahli štatisticky signifikantne vyššiu liečebnú odpoveď oproti pacientkam v skupine s konvenčným preparátom 33 % verus 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 verus 19,6 týždňa (HR = 0,75,

Obrázok 1. Celkové prežívanie (OS)**Obrázok 2.** Podiel prežívajúcich

Čas, mesiace	nab-P + Gem % prežívajúcich	Gem % prežívajúcich	Nárast %	P-hodnota
6	67	55	22	0,00074
9	48	36	33	0,00067
12	35	22	59	0,00020
18	16	9	78	0,00803
24	9	4	125	0,02123

Tabuľka 3. Základné výsledky štúdie IMPACT

	Nab-paklitaxel + Gemcitabín	Gemcitabín	P hodnota
Celkové prežívanie medián, mesiace	8,5 (7,9 – 9,5)	6,7 (6,0 – 7,2)	< 0,001
Podiel prežívajúcich, %			
6 mesiacov	67 (62 – 71)	55 (50 – 60)	< 0,001
12 mesiacov	35 (30 – 39)	22 (18 – 27)	< 0,001
18 mesiacov	16 (12 – 20)	9 (6 – 12)	0,008
24 mesiacov	9 (6 – 13)	4 (2 – 7)	0,02
Prežívanie bez progresie, mesiace	5,5 (4,5 – 5,9)	3,7 (3,6 – 4,0)	< 0,001
Podiel prežívajúcich bez progresie, %			
6 mesiacov	44 (39 – 50)	25 (20 – 30)	
12 mesiacov	16 (12 – 21)	9 (5 – 14)	
Podiel odpovedí (hodnotených nezávislým výborom)	99	31	< 0,001
Počet odpovedajúcich pacientov (%)	23 (19 – 27)	7 (5 – 10)	
Podiel odpovedí (hodnotených investigátorom)	126	33	< 0,001
Počet odpovedajúcich pacientov (%)	29 (25 – 34)	8 (5 – 11)	

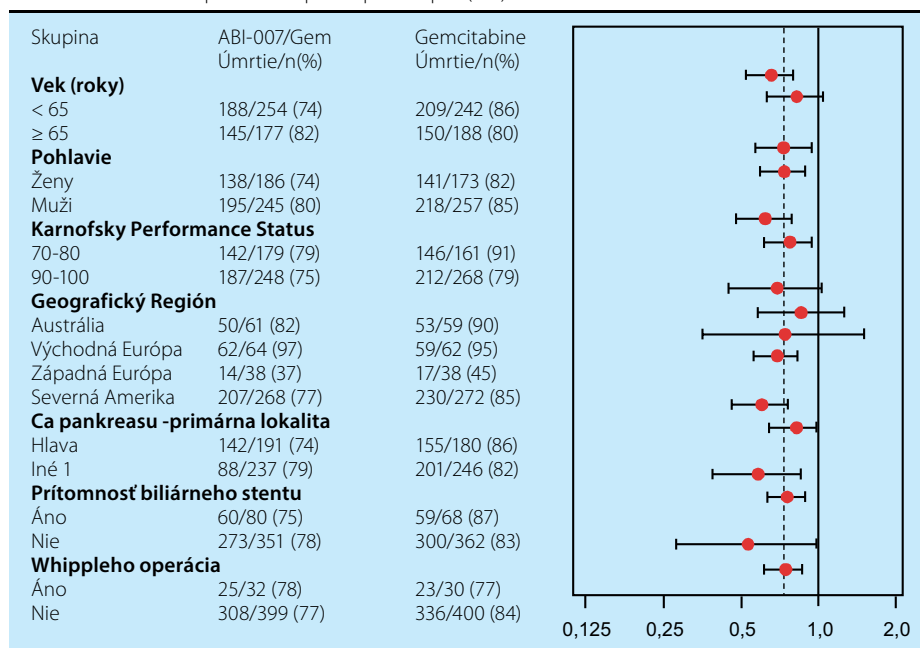
P = 0,006). Okrem toho sa v tejto štúdii u predliečených pacientok zistilo aj štatisticky signifikantné predĺženie prežívania 56,4 verus 46,7 týždňa (HR = 0,73, p = 0,024). Incidencia hypersenzitívnych reakcií bola podobná v oboch skupinách, v skupine liečených nab-paklitaxelom sa nevykytol nijaký závažnejší prípad aj napriek tomu, že premedikácia nebola použitá. Toxicita bola výrazne nižšia u žien liečených nab-paklitaxelom, najmä pokiaľ ide o mieru neutropénie stupňa 4 (9 % verus 22 %) napriek dávke vyššej asi o 50 %. Febrilná neutropénia sa vyskytla v oboch ramenách u menej ako 2 % pacientov. Senzorická neuropatia stupňa 3 však bola štatisticky význam-

ne vyššia v skupine s nab-paklitaxelom (10 % verus 2 %), čo súvisí s vyššou dávkou paklitaxelu. Po prerušení liečby sa upravila na stupeň 1 alebo 2 (v mediáne 22 dní). 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 efektívnosť (signifikantne dlhší čas do progresie, predĺžené prežívanie, lepšie odpovede) a nižšiu toxicitu (signifikantne nižší výskyt neutropénie, hnačiek a nauzey), aj keď nemožno zabudnúť na vyšší výskyt senzorickej neuropatie v skupine a nab-paklitaxelom.

Nanopartikulový na albumín viazaný paklitaxel pri karcinóme pankreasu

Karcinóm pankreasu je jedným z nádorov v súčasnej onkológii, kde sú liečebné výsledky viac ako neuspokojivé. Naďalej ostáva štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia pre zhubné nádory. V období stanovovania diagnózy asi 80 – 85 % má neresekabilnú chorobu. U pacientov s metastatickým karcinómom bola po období mnohých rokov za štandardnú liečbu považovaná monochemoterapia gemcitabínom. Tieto výsledky vychádzajú z klinickej štúdie fázy III v porovnaní oproti 5-fluorouracilu, kde sa pozorovalo ročné prežívanie 18 verus 2 % a klinický benefit 23,8 verus 4,8 %. (8). V nasledujúcom období slúžil gemcitabín ako referenčná liečba, oproti ktorej sa porovnávali viaceré liečebné schémy, pričom práve gemcitabín slúžil ako základ a boli k nemu pridávané ďalšie cytostatiká do dvojkombinácie. V metaanalýze Heinemanna bolo zhodnotených 4 465 pacientov, ktorí sa liečili monoterapiou gemcitabínom (2 243 pacientov) alebo kombináciou gemcitabínu s iným cytostatikom v rámci doubletu (2 222 pacientov). Výsledky sledovania ukázali marginálne zlepšenie prežívania v kombinácii s platinovým derivátom alebo fluorovaným pyrimidínom a potvrdili dôležitosť výkonnostného stavu na zlepšenie prežívania (9). Liečebné výsledky celkového prežívania sú zobrazené v tabuľke 2. Jediným preparátom, ktorý bol FDA zaregistrovaný v kombinácii s gemcitabínom, bol tyrozínkinázový inhibítor blokujúci signálnu dráhu EGFR (receptora epidermálneho rastového faktora) erlotinib, ale dokázalo sa iba marginálne zlepšenie prežívania (10). V roku 2010 boli publikované výsledky klinickej štúdie PRODIGE4/ACCORD11, kde sa používala trojkombinácia FOLFIRINOX (5-FU, oxaliplatin, irinotekán) oproti monoterapii gemcitabínom (11). V tejto štúdii sa preukázalo najlepšie celkové prežívanie u pacientov zo všetkých dovtedy známych publikovaných štúdií (medián prežívania 11,1 verus 6,8 mesiaca) a liečebné odpovede (31,6 verus 9,4 %). Problémom štúdie však bolo zaradenie minoritnej časti pacientov s karcinómom v oblasti hlavy pankreasu, pričom išlo o pacientov s výborným výkonnostným stavom. Navyše sa zistila pomerne vysoká miera toxicity gr. 3.

Nab-paklitaxel sa skúšal spolu s gemcitabínom v klinickej štúdii fázy I/II, kde bol podávaný gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² a nab-paklitaxel v dávke 100, 125 a 150 mg/m² raz týždenne počas 3 týždňov v 4-týždňovom liečebnom cykle, celkovo u 67 pacientov. Najčastejšou toxicitou gr. 3 bola neutropénia, leukopénia a trombocytopenia a z nehematologických senzorická neuropatia. U pacientov s touto dávkovacou intenzitou liečby bol medián prežívania 12,2 mesiaca, 1-ročné prežívanie 48 % a celková odpoveď tiež 48 %. V korelácii s výsledkami bola

Obrázok 3. Celkové prežívanie podľa podskupín (ITT)

aj stromálna expresia SPARC v súlade so známymi teoretickými predpokladmi a poklesom markera CA 19-9 (12). Minulý rok boli publikované výsledky klinickej štúdie fázy III IMPACT. V tejto multicentrickej štúdií 861 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu bolo randomizovaných na skupinu, ktorá dostávala nab-paclitaxel v dávke 125 mg/m² a následne gemcitabín 1 000 mg/m² 1., 8. a 15. deň v rámci 28-dňového cyklu alebo gemcitabín 1 000 mg/m² týždenne po období 7 týždňov a týždeň pauza a deň 1, 8, 15 každé 4 týždne (13). Pacienti mali výkonnostný stav podľa Karnofského skóre aspoň 80 %. Primárny nádor v oblasti hlavy pankreasu pacientov malo 43 %. Liečebné výsledky sa ukázali lepšie u pacientov s dvojkombináciou liečby, a to celkové prežívanie 8,5 verus 6,7 mesiaca, 1-ročné prežívanie 35 verus 22 %, prežívanie bez progresie 5,5 verus 3,7 mesiaca a liečebná odpoveď 23 verus 7 %. Výsledky celkového prežívania v jednotlivých skupinách ilustruje obrázok 1 a 2. Najčastejšou toxicitou gr. 3 v skupine s nab-paclitaxelom bola neutropénia (38 verus 27 %), únava (17 verus 7 %) a neuropatia (17 verus 1 %). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke č. 3.

Záver

Nab-paclitaxel má významnú protinádorovú aktivitu pri metastatickom karcinóme prsníka a abraxan 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-paclitaxel v dávke 260 mg/m² podávaný raz za

3 týždne má lepší terapeutický index ako štandardný CrE1 paklitaxel s preukázanou vyššou liečebnou odpoveďou a dlhším časom do progresie. Výhodou je kratšie obdobie aplikácie formou 30-minútovnej infúzie a možnosť vyhnúť sa premedikácii steroidmi. Klinické štúdie dokázali viaceré jeho výhody v porovnaní s konvenčným paklitaxelom.

V súčasnosti máme pri metastatickom karcinóme pankreasu výsledky z dvoch klinických štúdií fázy III, pri oboch sme svedkami predĺženia celkového prežívania, čo je po mnohých rokoch klinického skúšania pri metastatickom karcinóme pankreasu povzbudivý fakt. Ako však vybrať optimálny režim pre pacienta? Predĺženie prežívania pri režime FOLFIRINOX bolo dosiahnuté za cenu vyššej toxicity (febrilná neutropénia 5,40 verus 1,2 %, vyššia neutropénia 45,7 verus 21 %, trombocytopenia 9,1 verus 3,6 %, vyšší výskyt vracania, hnačky a periférnej neutropénie). Všeobecne sa považuje za dôležitú skutočnosť, že tento režim možno používať u prísne selektovanej skupiny pacientov s výborným výkonnostným stavom (podmienkou na zaradenie pacientov do štúdie bol výkonnostný stav ECOG 0-1). Naproti tomu režim kombinácie nab-paclitaxel a gemcitabín je možné používať i u pacientov s „dobrým“ výkonnostným stavom (pacienti zaradení do štúdie mali výkonnostný stav hodnotený podľa Karnofského skóre 60 – 100), pričom sa zistila len o niečo nižšia miera prežívania s prijateľnejším profilom toxicity. Vzhľadom na uvedené bol nab-paclitaxel v kombinácii s gemcitabínom schválený v decembri 2013 v EÚ v prvej línii liečby metasta-

tického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov. Rovnakú indikáciu schválila v roku 2013 aj FDA. V súčasnosti abraxan má v SR štatút registrovaného, nekategorizovaného lieku.

Literatúra

1. 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.
2. Vaishampayan U, Van Zuylen L, Werveij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs.* 2001;19:125–41.
3. 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.
4. Thei T, Peter D, Eric Drexler JK, et al. Nanotechnology. *Nat Nanotechnol.* 2006;1:8–10.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403–2413.
10. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:82.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960–1966.
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Eng J Med.* 2011;364:1817–1825.
13. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine + nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4548–4554.
14. Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013;369:1691–1703.
15. Joerger M, Huitema ADR, Huizing MT, et al. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired renal functions: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Pharmacol.* 2007;64(5):622–623.

MUDr. Radovan Barilla, PhD.

Svet zdravia, a. s., Onkologické centrum
NsP Štefana Kukuřiča Michalovce, a. s.
Špitálska 2, 071 01 Michalovce
barilla14@stonline.sk

