

NAB-PAKLITAKSEL W LECZENIU RAKA SUTKA – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY NANOTECHNOLOGII – BADANIA WSTĘPNE

NAB-PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER – SYSTEMATIC REVIEW OF NANOTECHNOLOGY – PRELIMINARY STUDIES

Piotr Ratajczak, Patrycja Bogdaniec, Krzysztof Kus, Dorota Kopciuch, Anna Paczkowska, Tomasz Zaprutko, Elżbieta Nowakowska

Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.48>

STRESZCZENIE

Wstęp. Nanomateriały ze względu na doskonałe właściwości fizyko-chemiczne znajdują obecnie szerokie zastosowanie w medycynie, w szczególności w leczeniu nowotworów, chorób neurologicznych czy zakaźnych. Technologie takie jak nanorurki węglowe, nanocząstki metali, polimeryczne białka czy liposomy okazują się przydatne zarówno w procesie diagnostycznym, jak i na etapie leczenia. Szczególnie istotnym kierunkiem wykorzystania tej technologii zdaje się celowany transport leków, znacznie poprawiający parametry farmakokinetyczne stosowanych leków.

Cel. Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury naukowej było określenie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem w warunkach badania klinicznego nab-paklitakselu (NAB) (substancja lecznicza sprzężona z albuminami) w porównaniu do standardowo stosowanego paklitakselu (PAK) w zakresie leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem piersi.

Materiały i metody. Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z wytycznymi AOTMiT, a także Biblioteki Cochrane. Publikacje włączone do przeglądu były zgodne z określonymi w toku pracy kryteriami włączenia i wykluczenia badań. Jako miarę efektywności analizowanych technologii przyjęto parametry PFS (czas wolny od wznowy choroby) oraz pCR (całkowitą odpowiedź patologiczną). W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa uwzględniano wszystkie opisane zgłoszenia działań niepożądanych w publikacjach włączonych do przeglądu.

Wyniki. Uzyskane wyniki wskazały na potencjalnie wyższą skuteczność NAB względem PAK, potwierdzając słuszność zastosowania nanotechnologii w celu poprawy parametrów dystrybucji leków w zakresie zarówno parametru PFS jak i cPR. NAB stosowanych w referencyjnych dawkach (100-125 mg) powodował także znacznie mniej działań niepożądanych w porównaniu do standardowego odpowiednika. Stosowanie NAB dawało szczególnie dobre rezultaty w grupach pacjentów źle rokujących.

Wnioski. Należy stwierdzić, iż NAB przy zachowaniu odpowiedniego dawkowania okazuje się lekiem zarówno bardziej skutecznym jak i bezpieczniejszym dla pacjentów stosujących chemioterapię w leczeniu nowotworów piersi.

Słowa kluczowe: paklitaksel, albuminy, nanotechnologia, przegląd systematyczny.

ABSTRACT

Introduction: Nanomaterials, due to their excellent physicochemical properties, are currently widely used in medicine, in particular in the treatment of cancer or neurological and infectious diseases. Technologies such as carbon nanotubes, metal nanoparticles, polymeric proteins or liposomes are used both in the diagnostic and treatment process. An especially important direction of using this technology seems to be targeted drug transport, significantly improving the pharmacokinetic parameters of the used drugs.

Aim. The aim of the systematic review was to determine the efficacy and safety profile associated with the clinical use of nab-paclitaxel (NAB) (therapeutic substance linked with albumin) compared to the standard paclitaxel (PAK) in the treatment of patients diagnosed with breast cancer.

Material and methods. The systematic review was carried out by the AOTMiT guidelines as well as the Cochrane Library. The publications included in the review were consistent with the identified during the work "inclusion and exclusion criteria" of the studies. As a measure of the effectiveness of the analyzed technologies, PFS parameters (time free from recurrence of the disease) and pCR (total pathological response) were adopted. Regarding the analysis of safety profile, all adverse effects described in the publications were included in the review.

Results. The obtained results indicate a potentially higher efficiency of NAB compared to PAK, confirming the rightness of using nanotechnology to improve the drug distribution parameters in terms of both the PFS and cPR parameters. NAB used in reference doses (100-125 mg) also causes much fewer side effects compared to the standard equivalent. The use of NAB gives particularly good results in groups of patients with poor prognosis.

Conclusions. It should be noted that NAB, while maintaining the appropriate dosage, turns out to be both more effective and safer for patients using chemotherapy for the treatment of breast cancer.

Keywords: paclitaxel, albumin, nanotechnology, systematic review.

328

Wstęp

Analizując rynek produktów medycznych oraz nowoczesnych technologii (technologie informatyczne, elektronika,

produkcja materiałów) można stwierdzić, iż w ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się tzw. nanotechnologii czyli dziedzinie nauki związanej z tworzeniem na-

nostruktur o rozmiarach nieprzekraczających 100 nm [1]. W zakresie nauk medycznych cząsteczki w skali nano wykorzystuje się przede wszystkim w celu poprawy dystrybucji oraz biodostępności leków ale i również w celu poprawy technik obrazowania oraz kontroli szlaków metabolicznych cząstek [2-4]. Szczególnie istotne w procesie terapeutycznym oraz diagnostycznym są takie technologie jak liposomy, grafen, kropki kwantowe, nanorurki węglowe, nanokryształy czy cyklodekstryny [1]. Technologie te znajdują zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń takich jak nowotwory, choroby neurologiczne czy choroby zakaźne [5]. Nanotechnologia staje się również nieoceniona w zakresie tworzenia protez oraz implantów ponieważ zmniejsza prawdopodobieństwo odpowiedzi immunologicznej organizmu pacjenta oraz przyspiesza proces gojenia [6].

Standardowa terapia antynowotworowa związana jest ze stosowaniem zarówno metod operacyjnych jak i wspierająco chemio- oraz radioterapii. Szczególne znaczenie w tym zakresie posiada chemioterapia bazująca na wykorzystaniu chemioterapeutyków, których stosowanie związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należą wysoka toksyczność oraz ograniczona selektywność. W tym miejscu z pomocą przychodzi nanocząstki wykazujące wysoką reaktywność biologiczną i chemiczną oraz zdolność do przenikania przez błony komórkowe, co sprawia, iż stanowią one doskonały nośnik substancji leczniczej [6, 7]. Nanoskalowe środki terapeutyczne stosowane w onkologii pozwalają na bardziej precyzyjne celowanie w obszar patologiczny z jednoczesnym ograniczeniem docierania leku do tkanek zdrowych. Przekłada się to na zwiększenie pozytywnej odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie.

Paklitaksel (PAK) jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do grupy taksanów (leki cytostatyczne) hamującym depolaryzację mikrotubul a tym samym wykazującym działanie antymitotyczne prowadzące do śmierci komórki [8]. Lek ten znajduje zastosowanie w terapii nowotworów płuc, jajnika czy też sutka. Z uwagi na wysoką toksyczność preparatu [9] opracowany został nanocząsteczkowy odpowiednik leku w postaci paklitakselu sprzężonego z albuminami (NAB). W związku z faktem, iż albuminy są najczęściej występującym białkiem osocza, doskonale sprawdzają się w systemie selektywnego dostarczania leków [10]. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki dysocjują do postaci kompleksów paklitaksel - albumina (o wielkości 10 nm) wykazujących aktywność biologiczną. W zakresie leczenia nowotworów sutka, NAB został zatwierdzony do leczenia zarówno przez Food and Drug Administration (FDA) (w 2005 r.) jak i European Medicines Agency (EMA) (w 2008 r.) [5].

Cel badania

Celem badania było opracowanie przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie skuteczności leczenia raka sutka za pomocą nab-paklitakselu względem standardowego paklitakselu jak również analiza profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii.

Materiał i metody

Kryteria włączenia i wykluczenia badań

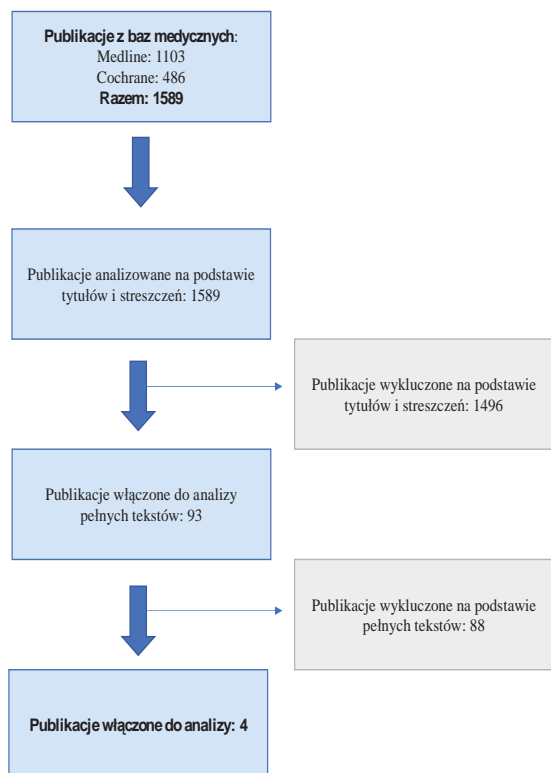
Kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały opracowane na podstawie analizy problemu zdrowotnego bazującej na schemacie PICOS [11] (**Tabela 1**). **Populację docelową** oszacowano na podstawie definicji i klasyfikacji choroby (rak sutka), etiologii i parametrów obciążenia chorobą, dostępnych metod diagnostycznych, obrazu klinicznego i przebiegu choroby, epidemiologii oraz aktualnego postępowania medycznego. Na podstawie analizy literaturowej zdecydowano się na porównanie **interwencji badanej** (NAB-paklitakselu) z **komparatorem** – standardowym paklitaksellem (PAK). Porównanie to pozwoliło odpowiedzieć na pytanie czy zastosowana nanotechnologia podnosi skuteczność substancji aktywnej. **Efekty zdrowotne** (punkty końcowe) analizowane w badaniu dotyczyły zarówno oceny skuteczności technologii jak i ich profilu bezpieczeństwa. Ze względu na **rodzaj** analizowanych w przeglądzie systematycznym **badania** uwzględniono kliniczne badania randomizowane III fazy w grupie co najmniej 50 pacjentów.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli kobiety ze zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem sutka	Niezgodne z kryteriami włączenia
Interwencja	Nanosystemy dostarczania leków (Paklitakselu) oparte na kompleksach z albuminami	Inne niż kompleksy Paklitaksel z albuminami
Komparator	Paklitaksel w postaci standardowej	Inne niż Paklitaksel w postaci standardowej
Punkty końcowe dla skuteczności technologii	Długość życia wolna od wznowy choroby (1) Całkowita odpowiedź patologiczna (2)	Brak oceny analizowanych parametrów (1 oraz 2)
Punkty końcowe dla profilu bezpieczeństwa	Wszelkie zgłoszone działania niepożądane	Brak informacji nt. działań niepożądanych
Metodyka	Randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone na grupie min. 50 pacjentów	Badanie nierandomizowane

Dane literaturowe

Na potrzeby przeglądu systematycznego przeprowadzono wyszukiwanie literatury w medycznych bazach danych Medline oraz Cochrane. Publikacje oceniano na podstawie przygotowanych wcześniej kryteriów włączenia i wykluczenia (**Tabela 1**). Przeprowadzony proces wyszukiwania i weryfikacji publikacji przedstawiono na rycinie (**Rycina 1**). Następnie zakwalifikowane publikacje oceniano pod względem jakości danych (skala JADAD dla badań pierwotnych z randomizacją RCT) [12].



Rycina 1. Diagram PRISMA – selekcja badań pierwotnych

Ekstrakcja i analiza danych

Na podstawie analizy literaturowej przeprowadzono ekstrakcję danych w zakresie efektywności i profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii.

Efektywność analizowano na podstawie przyjętych punktów końcowych:

- czas wolny od wznowy choroby (PFS)
- całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa technologii analizowano wszystkie zgłoszone działania niepożądane z uwzględnieniem ich częstotliwości oraz nasilenia.

Wyniki

Skuteczność i bezpieczeństwo nab-paklitakselu (NAB) względem technologii standardowej (paklitaksel PAK).

Dyskusja

Dane literaturowe wskazują, iż nowotwory piersi są jednymi z najczęściej występujących w populacji globalnej i stanowią około 23% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród kobiet [13]. Z kolei pod względem ilości zgonów rak sutka zajmuje drugie miejsce po nowotworach płuc, co w sposób jednoznaczny podkreśla istotność profilaktycznych badań przesiewowych wpływających bezpośrednio na znaczny spadek umieralności [14]. Podstawowym zaletaniem w zakresie leczenia nowotworów piersi zarówno o charakterze inwazyjnym jak i nieinwazyjnym jest zabieg chirurgiczny. Jednakże w przypadku zaawansowania choroby konieczne jest również zastosowanie chemioterapii. PAK jest jednym z preparatów stosowanych w pierwszej linii leczenia, który poza działaniem ukierunkowanym na obkurczenie guza wykazuje również wiele działań niepożądanych. Z tego powodu opracowano NAB, czyli lek bazujący na sprzężeniu paklitakselu z albuminami, który poprzez wykorzystanie specyficznych właściwości technologii w skali nano, miał pomóc w redukcji skutków ubocznych stosowania preparatu. Preparaty opierające się paklitaksel poprzez polimeryzację tubuliny stabilizującą mikrotubule czym prowadzą do hamowania replikacji komórek, redukcji transportu wewnątrzkomórkowego i ostatecznie apoptozy komórek [5].

Uzyskane w toku przeglądu systematycznego dane wskazują, iż NAB wykazuje zbliżoną skuteczność w porównaniu do standardowo stosowanej terapii z wykorzystaniem PAK, w zakresie zarówno całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) jak i czasu wolnego od wznowy choroby (PFS). W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, opisanym przez Gradishar i wsp. [15] autorzy wykazali statystycznie znamienne wyższą skuteczność NAB w porównaniu do PAK pod względem parametru PFS. Z kolei w badaniu Rugo i wsp. [16] obserwowano efekt odwrotny a więc u pacjentów leczonych NAB czas wolny od wznowy choroby był niższy niż w przypadku pacjentów leczonych standardową postacią PAK. Ponadto autorzy badania zakończyli próbę kliniczną przed planowanym terminem ze względu na stwierdzoną wysoką toksyczność NAB. Prawdopodobną przyczyną stwierdzonej toksyczności była wysoka dawka NAB zastosowana w badaniu (150 mg). Aktualnie uznawaną, bezpieczną i skuteczną dawką NAB jest 100-125 mg [17]. Desai i wsp. [18] wykazał natomiast, iż NAB dzięki zastosowanemu sprzężeniu paklitakselu z albuminami wykorzystuje endogenne szlaki transportu dla tego białka i przenika do komórki nawet 4-krotnie efektywniej niż standardowy PAK a ponadto nanotechnologiczna „wersja” leku jest o 80% lepiej tolerowana.

Tabela 2. Skuteczność i bezpieczeństwo nab-paklitakselu (NAB) względem technologii standardowej (paklitaksel PAK)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna	Skuteczność	Profil bezpieczeństwa
Untch i wsp. 2016 [19]	RCT faza III	JADAD 3/5	18 miesięcy	Dorośle kobiety z inwazyjnym nowotworem sutka	1206	NAB początkowo 150 mg/m ² w dniach: 1, 8, i 15. w czterech 21 dniowych cyklach, następnie dawkę zmniejszono do 125 mg/m ² (toksyczność)	PAK 80 mg/m ² w dniu 1, 8, i 15. W czterech 21 dniowych cyklach	PFS nie obserwowano Wyższy pCR w grupie badanej (38% vs 29%), szczególnie wśród <i>triple negative</i> (48% vs 26%)	NAB 125 vs NAB 150 vs PAK: obwodowa neuropatia czuciowa (stopnie 3-4) odpowiednio u 8%, 15% i 3% (p<0.001). Ogólnie 283 (23%) pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, 156 (26%) leczonych NAB i 127 (21%) PAK (p=0-057). Odnotowano 3 zgony w grupie badanej i jedną w grupie kontrolnej, niezwiązane bezpośrednio z badaniem (sepsa, odwodnienie, wypadek i zawał mięśnia sercowego)
Rugo i wsp. 2015 [16]	RCT faza III	JADAD 3/5	14 miesięcy	Dorośle kobiety z zaawans. przerzutowym nowotworem sutka	542	NAB 150 mg/m ² raz w tygodniu przez 21 dni w 28-dniowych cyklach	PAK 90 mg/m ² i bewacyzumab raz w tygodniu przez 21 dni w 28 dniowym cyklu	PFS krótszy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (9.3 vs 11 miesięcy)	NAB wykazał większą toksyczność ogólną i słabsze łagodzenie objawów związanych z chorobą w porównaniu do standardowego leczenia PAK (p<0.001).
Gianni i wsp. 2018 [22]	RCT faza III	JADAD 3/5	23 miesiące	Kobiety z wczesnym i lokalnie zaawans. rakiem sutka	695	NAB 125 mg/m ² raz w tygodniu przez 21 dni w 28-dniowym cyklu	PAK 90 mg/m ² raz w tygodniu przez 21 dni w 28-dniowym cyklu	PFS nie obserwowano, pCR nieistotny statystycznie	Obwodowa neuropatia czuciowa częstsza w grupie NAB (4.5% vs 1.8%), neutropenia w stopniu 3 i wyższym 30.6% w grupie badanej i 19.7% w kontrolnej z istotnie wyższą różnicą ryzyka wynoszącą 10.9. U 11% pacjentów z grupy badanej i 8.4% z grupy kontrolnej zmniejszono dawki z powodu toksyczności
Gradishar i wsp. 2005 [15]	RCT faza III	JADAD 3/5		Dorośle kobiety z przerzutowym nowotworem sutka	454	NAB 260 mg/m ² we wlewie trwającym 30 min w cyklach 21 dniowych	PAK 175 mg/m ² we wlewie trwającym 3h i wcześniejszą premedykacją	PFS istotnie dłuższy w grupie badanej (23 vs 16.9 tyg., HR: 0.75; p=0.006)	Neutropenia 4 stopnia istotnie niższa w grupie NAB (22% vs 9%, p=0.001), neuropatia czuciowa 3 stopnia częstsza w grupie badanej (10% vs 2%, p=0.001)

Legenda: NAB – nab-paklitaksel, PAK – paklitaksel, PFS – czas wolny od wznowy choroby, pCR – całkowita odpowiedź patologiczna

Z kolei w zakresie analizy parametru pCR, na podstawie wyników uzyskanych przez Untch i wsp. [19] można stwierdzić, iż terapia z wykorzystaniem NAB wykazywała wyższą skuteczność w porównaniu do PAK we wszystkich grupach pacjentów biorących udział w badaniu. pCR definiowane jest jako brak pozostałości nowotworu w obrębie tkanek leczonych (w przypadku nowotworu piersi dotyczy okolic piersi i węzłów pachowych) po zastosowanej chemioterapii. W analizowanym badaniu parametr ten był korzystniejszy w grupie leczonej NAB. Największa różnica w skuteczności leczenia na korzyść NAB (48,2% vs. 26,3 PAK) została stwierdzona w grupie tzw. *triple negative*, która dotyczy ok 15-20% pacjentów i jest związana z brakiem ekspresji genów ER, PgR oraz HER2 [20]. Ten typ nowotworu charakteryzuje się bardzo wysokim tempem rozwoju oraz niekorzystnym rokowaniem. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów działania NAB w tym zakresie, jest zwiększony wychwyty leku przez receptor albuminy gp-60, co umożliwia zwiększone gromadzenia leku w okolicach zmiany nowotworowej [21]. Z kolei w badaniu Gianni i wsp. [22] parametr pCR był wyższy po podaniu NAB w porównaniu do PAK we wszystkich analizowanych grupach, przy czym rezultat ten nie był istotny statystycznie. Należy nadmienić, iż podobnie jak w przypadku porównania wyników dla PFS, autorzy postulowali, iż rezultat parametru pCR w sposób istotny zależy od zastosowanej dawki (w porównaniu do badania Untch i wsp. [19] dawka NAB była niższa natomiast PAK wyższa).

W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki badania wskazują na częstsze występowanie neuropatii obwodowej w grupie NAB zarówno u Gianni i wsp. [22] jak i u Gradishar i wsp. [15]. Jednakże jak wskazują autorzy ten efekt uboczny można było opanować poprzez regulację stosowanych dawek. Z kolei Untch i wsp. [19] poza neuropatią obwodową wykazał również neutropenię, natomiast Rugo i wsp. [16] wskazał na ogólne zwiększenie częstotliwości hematologicznych, jak i niehematologicznych działań niepożądanych obserwowanych w grupie otrzymującej NAB. Dla porównania badanie Zong i wsp. [23], które nie zostało włączone do przeglądu z uwagi na fakt, iż dotyczyło zarówno II jak i III fazy badań klinicznych (kryteria włączenia i wykluczenia w naszym badaniu obejmowały jedynie III fazę) wskazało na porównywalną ilość i nasilenie działań niepożądanych dla NAB jak i PAK. Autor pracy stwierdził natomiast, iż po zastosowaniu NAB obserwowano znaczną redukcję reakcji nadwrażliwości na standardowy paklitaksel.

Podsumowując można stwierdzić, iż NAB wykazuje wyższą skuteczność w zakresie leczenia raka sutka w porównaniu do PAK, głównie ze względu na zwiększoną dystrybucję w obszarach patologicznych ale i również

ze względu na redukcję reakcji nadwrażliwości występujących po podaniu standardowej postaci paklitakselu. Nanotechnologiczna wersja leku zdaje się również bardziej skuteczna w agresywnych formach nowotworów [23]. Z drugiej strony autorzy zwracają uwagę na ograniczenia przeprowadzonego przeglądu systematycznego związane przede wszystkim z niewielką liczbą opublikowanych badań klinicznych III fazy a więc wyników analizy tzw. „efektywności eksperymentalnej” dotyczącej stosowania NAB w warunkach klinicznych. Aby precyzyjnie określić czy lek ten jest skuteczny i bezpieczny konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Jurj A, Braicu C, Pop LA, Tomuleasa C, Gherman CD, Berindan-Neagoe I. The new era of nanotechnology, an alternative to change cancer treatment. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2871–90.
2. Kim PS, Djazayeri S, Zeineldin R. Novel nanotechnology approaches to diagnosis and therapy of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:393–403.
3. Gao Y, Xie J, Chen H, Gu S, Zhao R, Shao J, et al. Nanotechnology-based intelligent drug design for cancer metastasis treatment. *Biotechnol Adv* 2014;32:761–77.
4. Wang Y, Chen L. Quantum dots, lighting up the research and development of nanomedicine. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2011;7:385–402.
5. Megerdichian C, Olimpiadi Y, Hurvitz SA. Nab-Paclitaxel in combination with biologically targeted agents for early and metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:614–25.
6. Rzeszutek J, Matysiak M, Czajka M, Sawicki K, Kruszewski M, Kapka-skrzypczak L. Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie Application of nanoparticles and nanomaterials in medicine. *Hygeia Public Heal* 2014;49:449–57.
7. Piktel E, Niemirowicz K, Watek M, Wollny T, Deptuła P, Bucki R. Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy. *J Nanobiotechnology* 2016;14:1–23.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, Fresenius Kabi, Polska.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Abraxane, Abraxis Bioscience, Wielka Brytania.
10. Viúdez A, Ramírez N, Hernández-García I, Carvalho FL, Vera R, Hidalgo M. Nab-paclitaxel: A flattering facelift. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:166–80.
11. Taryfikacji AOTM i. Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2016.
12. Nowakowska E. Farmakoekonomika w zarządzaniu zasobami ochrony zdrowia. Poznań: Wolters Kluwer Polska; 2018.
13. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia kliniczna. Tom I. Gdańsk: Via Medica; 2014.*
14. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia kliniczna. Tom II. Gdańsk: Via Medica; 2015.*
15. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, 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;23:7794–803.
16. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or meta-

- static breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N0. *J Clin Oncol* 2015;33:2361–9.
17. Arpino G, Marmé F, Cortés J, Ricevuto E, Leonard R, Llombart-Cussac A. Tailoring the dosing schedule of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer according to patient and disease characteristics: Recommendations from a panel of experts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:81–90.
 18. Desai N, Trieu W, Yao Z. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12:1317–24.
 19. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:345–56.
 20. Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Gdańsk: Via Medica; 2013.
 21. Lluch A, Álvarez I, Muñoz M, Seguí MÁ, Tusquets I, García-Estévez L. Treatment innovations for metastatic breast cancer: Nanoparticle albumin-bound (NAB) technology targeted to tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:62–72.
 22. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With *ERBB2/HER2* -Negative Breast Cancer—the Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial. *JAMA Oncol* 2018:1–7.
 23. Zong Y, Wu J, Shen K. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:17360–72.

Zaakceptowano do edycji: 25.09.2018
Zaakceptowano do publikacji: 23.10.2018

Adres do korespondencji:

Piotr Ratajczak
Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań
e-mail: p_ratajczak@ump.edu.pl
tel. (061)8546923