



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

STRUMENTI E METODI DI RICERCA PER ISTRUIRE E COMPILARE UN PROFILO DI SICUREZZA (SAFETY PROFILE) DI UN MEDICINALE AUTORIZZATO: L'ESEMPIO DI *Nab*-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Tools and search methods to conduct and create a safety profile of a licensed medicine: the example of Albumin-bound Paclitaxel

Paolo Baldo¹, Sara Cecco², Maria Aliberti¹, Elisa Giacomini², Roberto Leone³

¹Farmacia Ospedaliera, Unità di Farmacovigilanza, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS

²Farmacia Ospedaliera, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS Aviano, Pordenone
Aviano, Pordenone

³Unità di Farmacovigilanza, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità,
Università degli Studi di Verona

Keywords

Safety
Adverse drug reaction
Albumin-bound Paclitaxel
Cancer
Cytotoxic drugs

Abstract

Background In the field of pharmacovigilance and safety of medicines for human use – a very important but particular area of pharmacology and clinical practice – it is essential to acquire expertise in the search methods and techniques useful to identify relevant data in the biomedical scientific libraries and other electronic resources. In particular, to describe systematically a safety profile of a licensed medicine, we must gain a solid background knowledge of search strategies, syntax, and contents, which often are specific for each database or web resource, together with the capability to build explicit and efficient clinical questions.

Objectives To propose a standard model to describe a systematic safety profile of a licensed medicine. We focused our search on a new anticancer drug, Albumin-bound Paclitaxel; our aim was however to approach and describe general strategies to make these methods “replicable” and applicable generically as standard method to other medicines for human use.

Methods We propose a project in 2 phases. (1) We first approached large bibliographic, general databases of medical – scientific literature (e.g., Pubmed, Toxnet, Google Scholar, Clinical.Trials.gov). This step brought to the production of a first, completed paper, submitted for publication. (2) In the second step, we approached and searched specific Pharmacovigilance International registries and related Databases, either of public access or with restricted access (restricted to Controlling Authorities, such as Regional Pharmacovigilance Centres, National Entities, or members / participants to special Pharmacovigilance projects or programs).

Results A comprehensive clinical opinion about the safety of the medicinal product investigated (Albumin-bound Paclitaxel) resulted from the first part of this project; the study showed that searches into “primary” bibliographic resources and generalist databases offer today a comprehensive list of papers and published data to provide the “state of the art” safety profile of a

Corrispondenza: Paolo Baldo. E-mail: pbaldo@cro.it

licensed drug. The second part of this study is ongoing, and points to draft and propose standard criteria to design what we call a “systematic safety profile” of a marketed medicinal product. *Conclusions* Generalist safety data about a medicinal product could find its ideal completion approaching and searching individual records, deriving from ICSRs, single case reports of ADRs, and evaluations produced by Controlling Authorities and large international Pharmacovigilance registries. Clinicians and health professionals in general could have great benefits for both clinical practice and personal expertise, if a systematic safety profile of a licensed drug can be presented in a standardized, “at-a-glance” formatted model, with the final aim to improve quality and perform safe care.

Introduzione

Nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) è una nuova formulazione di paclitaxel in cui la molecola insolubile di paclitaxel è associata ad albumina per formare una nano-particella stabile, solubile in acqua, avente carica negativa (**Figura 1**). Le particelle di paclitaxel si trovano in questa formulazione in uno stato non cristallino, amorfo e immediatamente biodisponibile, consentendo un rapido rilascio da parte delle stesse nano-particelle dopo la somministrazione endovenosa. L'albumina, essendo la proteina plasmatica più abbondante e con un'emivita relativamente lunga (19 giorni) e con alta affinità di legame con molti siti molecolari e ionici, viene quindi utilizzata in questa formulazione come un trasportatore naturale. Per contro, all'uso dei veicoli per la solubilizzazione del paclitaxel standard (non associato all'albumina) viene attribuita, almeno parzialmente, la correlazione causale con evidenti forme di tossicità, come ad esempio reazioni di ipersensibilità e neuropatia sensoriale prolungata. Sulla base dei dati di efficacia e tossicità “gestibile” noti ad oggi, il *nab-paclitaxel* è stato approvato in Europa come monoterapia per il trattamento del cancro della mammella metastatico (MBC) e, più recentemente, per il trattamento del cancro del pancreas (PC) in associazione con gemcitabina. Negli Stati Uniti, FDA ha approvato *nab-paclitaxel* nel trattamento del cancro polmonare non a piccole cellule, in stadio avanzato (NSCLC).

In questa rassegna prendiamo in esame i dati di sicurezza, efficacia e utilità clinica di *nab-paclitaxel* disponibili in letteratura, nei diversi tipi di tumori trattati con il farmaco.

Sviluppo di nab-paclitaxel

Il principio attivo presente nella formulazione di *nab-paclitaxel* è il paclitaxel, un inibitore mitotico che agisce tramite stabilizzazione dei microtubuli a livello cellulare (**Box 1**). Paclitaxel è stato inizialmente isolato dalla corteccia della pianta *Taxus brevifolia (pacific yew)* [1]. Recentemente è stato sviluppato un processo semi-sintetico e il paclitaxel viene estratto direttamente dalle colture delle cellule vegetali, poi purificato mediante cromatografia e isolato per cristallizzazione.

Paclitaxel risulta altamente insolubile in acqua, come anche altri principi attivi della classe dei taxani (ad es. docetaxel); la formulazione di questi agenti richiede perciò emulsione con olio di ricino polioissietilato (EL Cremophor®: crEL, per paclitaxel) op-

Box 1 Caratteristiche principali di *nab-paclitaxel*

Principio attivo:	paclitaxel, associato ad albumina in nanoparticelle
Fase sperimentale:	approvato da FDA ed EMA
Indicazioni cliniche approvate:	FDA: trattamento di MBC, NSCLC, PC EMA: trattamento di MBC, PC
Meccanismo di azione:	Stabilizzazione dei microtubuli polimerizzati, e induzione di blocco della mitosi e citotossicità nelle cellule in fase di proliferazione
Via di somministrazione	parenterale, iniettabile endovenosa
Studi registrativi:	Vedi referenze 16, 18, 20

FDA = Food and Drug Administration (USA); EMA = European Medicines Agency (Europa); MBC = Metastatic breast cancer (cancro della mammella metastatico); NSCLC = non-small cell lung cancer (cancro del polmone non a piccole cellule); PC = pancreatic cancer (cancro del pancreas).

pure con polisorbato 80 (Tween80, per docetaxel), entrambi associati ad etanolo, per poter permettere la somministrazione parenterale del farmaco nell'uomo. I solventi utilizzati nella formulazione di paclitaxel sono tuttavia biologicamente e farmacologicamente attivi e questo comporta, da un lato, una delicata scelta di materiali/dispositivi per l'infusione endovenosa, dall'altro può indurre risposte indesiderate e reazioni avverse. Di fatto, crEL solubilizza gli ftalati come ad es. il plastificante di-2-etilesilftalato (DEHP), che può essere presente nei dispositivi medici contenenti cloruro di polivinile (PVC) utilizzati per l'infusione endovenosa. Pertanto sono necessari dispositivi medici DEHP-free, al fine di evitare il rilascio di DEHP, che stimola a sua volta, in vivo, liberazione di istamina e potenziali reazioni di ipersensibilità. Inoltre il paclitaxel induce spesso neuropatia periferica sensoriale e motoria, e questa reazione è correlata all'eccipiente (crEL) utilizzato. [2, 3].

Allo scopo di superare i suddetti svantaggi attribuibili al solvente dei taxani, si sono compiuti molti sforzi per sviluppare nuove formulazioni. Nel nostro organismo, albumina è una proteina plasmatica molto abbondante, e svolge un ruolo importante nel trasporto-rilascio di molecole idrofobiche al tessuto bersaglio, quali vitamine e ormoni [4, 5].

Si ritiene che la molecola di paclitaxel associata ad albumina venga captata in modo preferenziale dal tessuto tumorale, principalmente perché può passare più facilmente attraverso giunzioni capillari "disperse" e frammentate del letto tumorale piuttosto che attraverso vasi "normali" del tessuto sano [6].

Meccanismo d'azione

Paclitaxel è un agente "anti-microtubuli", che promuove l'assemblaggio dei microtubuli da dimeri di tubulina e stabilizza i microtubuli impedendo la loro depolimerizzazione. Questa stabilità provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica del network dei microtubuli, che è essenziale per le attività vitali della cellula quali interfase e funzioni cellulari mitotiche. Tutto questo blocca la progressione della mitosi e prolunga la attivazione del checkpoint mitotico che innesca il fenomeno dell'apoptosi e/o la reversione alla G-fase del ciclo cellulare senza divisione cellulare [7, 8]. Inoltre, paclitaxel induce produzione di matrici anomale o "fasci" di microtubuli durante tutto il ciclo cellulare e formazioni multiple di microtubuli durante la mitosi.

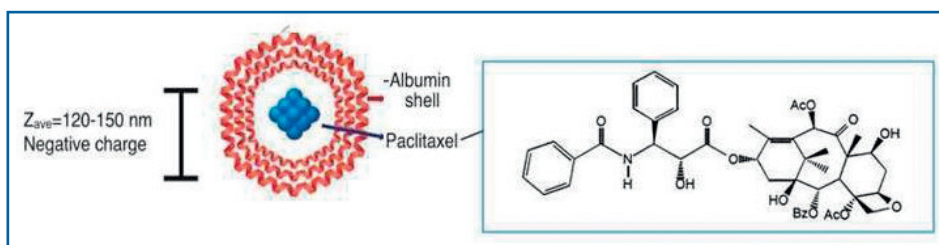
Nab-paclitaxel è preparato attraverso un processo di omogeneizzazione ad alta pressione di paclitaxel in presenza di albumina, risultante in una sospensione colloidale, composta da nanoparticelle di circa 130 nm in media, che prevengono il rischio di intasamento capillare dopo infusione endovenosa [9, 10].

Dopo somministrazione endovenosa, le nano-particelle si dissociano rapidamente in complessi solubili di albumina associata a paclitaxel, di circa 10 nm di dimensione (**Figura 1**). Albumina è nota quale mediatrice della transcosi caveolare endoteliale, e studi in vitro hanno dimostrato che la presenza di albumina nel *nab*-paclitaxel migliora il trasporto di paclitaxel a livello delle cellule endoteliali. Un incremento del trasporto caveolare transendoteliale è probabilmente possibile grazie alla mediazione che coinvolge sia il recettore dell'albumina gp-60, sia la proteina SPARC (*secreted protein acidic rich in cystein*) [11]. Tutto ciò risulta in un accumulo di paclitaxel nella zona di presenza del tumore.

Farmacocinetica

Paclitaxel somministrato in forma di *nab*-paclitaxel ha una farmacocinetica lineare: i livelli plasmatici di paclitaxel decrescono con modalità bifasica dopo somministrazione

Figura 1
Rappresentazione grafica della formulazione di *nab*-paclitaxel, nella quale le molecole del taxano paclitaxel sono "inglobate" in nanoparticelle di albumina.



endovenosa, con una rapida prima fase che rappresenta la distribuzione del farmaco nel tessuto periferico ed una seconda fase, più lenta, di eliminazione del farmaco. In un confronto diretto di farmacocinetica tra le due formulazioni di paclitaxel, ai dosaggi comunemente utilizzati in clinica, la concentrazione massima di paclitaxel risultava 6,5 volte superiore per *nab*-paclitaxel rispetto per CrEL-paclitaxel, ma l'AUC non risultava significativamente differente tra le due formulazioni, nonostante le specifiche differenze (indicate dai rispettivi RCP - "riassunto delle caratteristiche del prodotto") nella dose di somministrazione; i due prodotti hanno dimostrato una simile emivita di eliminazione in entrambi i bracci di trattamento [12]. Presumibilmente questo può dipendere dal fatto che sia la clearance del farmaco dal plasma sia l'apparente volume di distribuzione erano del 50% maggiori per *nab*-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel. Il grande volume di distribuzione per *nab*-paclitaxel suggerisce vasta distribuzione extravascolare e/o associazione di tessuto di paclitaxel. Ciò sembra confermare l'ipotesi che cremophor impedisce la "fuga" del paclitaxel non associato dal compartimento vascolare e la successiva distribuzione ai tessuti.

Applicazioni cliniche

Efficacia nel cancro della mammella metastatico (MBC)

Il cancro al seno rappresenta per le donne, a livello mondiale, il più alto tasso di incidenza di cancro, ed il secondo per quanto riguarda la mortalità assoluta. Solo il cancro del polmone ha un tasso di mortalità annuale peggiore nelle donne [13]. Anche se la mortalità per tumore al seno è diminuita negli ultimi due decenni [14], almeno il 30% delle donne diagnosticate in fase precoce svilupperanno la malattia metastatica, che a tutt'oggi rimane essenzialmente incurabile [15]. Per questo motivo, la comunità medica e scientifica continua da sempre a ricercare nuovi agenti che possano portare a miglioramenti nella sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti con MBC.

I taxani hanno ampiamente dimostrato di essere tra i farmaci citotossici più attivi per il trattamento del cancro al seno e, con la loro introduzione in terapia, si è resa disponibile una opzione terapeutica innovativa nel trattamento di pazienti con MBC.

Nel trial registrativo, internazionale, di fase III che ha portato all'approvazione di *nab*-paclitaxel in pazienti con cancro della mammella metastatico, 460 pazienti (454 valutabili) sono stati randomizzati al trattamento con *nab*-paclitaxel come agente singolo (260 mg/m² ogni 3 settimane) o crEL-paclitaxel (175 mg/m² ogni 3 settimane) [16].

Nab-paclitaxel è stato somministrato, senza premedicazione, in 30 minuti, e crEL-paclitaxel è stato somministrato in un tempo di circa 3 ore, insieme a premedicazione che includeva corticosteroidi e antistaminici. Tuttavia, 8% dei pazienti trattati con *nab*-paclitaxel ha poi ricevuto medicazione per tossicità diverse da quelle considerabili come "ipersensibilità". La compliance al trattamento di entrambi i gruppi è stata elevata (96% nel gruppo trattato con *nab*-paclitaxel, vs. 94% del gruppo trattato con cr-EL-paclitaxel), nonostante un'intensità di dose reale di paclitaxel superiore nel gruppo *nab*-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel. Le interruzioni del trattamento, eventuali riduzioni della dose e/o posticipo dei cicli di terapia per l'instaurarsi di tossicità e reazioni avverse sono state poco frequenti in entrambi i gruppi. La maggioranza dei pazienti all'arruolamento aveva più di tre lesioni metastatiche (76%), malattia viscerale (79%), ed era stato già sottoposto a chemioterapia preventiva (86%) o progressione dopo la terapia di prima linea a causa dell'insorgenza di malattia metastatica (59%).

I tassi di risposta globale (*overall response rate*, ORR) nei pazienti trattati con *nab*-paclitaxel o crEL-paclitaxel erano di 33% e 19%, rispettivamente ($p < 0,001$); nei pazienti che ricevevano il trattamento come prima linea, i tassi di risposta globale alla malattia erano rispettivamente del 42% e 27% ($p = 0,029$). Il tempo di progressione della malattia (*time-to-progression*, TTP) risultava inoltre significativamente più lungo nel gruppo *nab*-paclitaxel, in tutti i pazienti (23 settimane vs 16,9; *hazard ratio* [HR] 0,75; $p = 0,006$), anche nei pazienti sottoposti alla terapia come seconda linea o superiore, i valori di TTP risultavano di 20,9 settimane vs 16,1 (HR 0,73; $p = 0,02$). Non è tuttavia stata dimostrata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza mediana (*overall survival*, OS) nella totalità dei pazienti, tra i due gruppi di trattamento.

Efficacia nel PC

Nel settembre 2013 la *Food & Drug Administration* (FDA), l'Ente regolatorio americano, ha approvato *nab*-paclitaxel in combinazione con gemcitabina, quale trattamento di prima linea di pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas; l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha invece dato approvazione per l'utilizzo in questa indicazione clinica solo successivamente, nel gennaio 2014. Nel corso degli anni sono stati valutati un gran numero di chemioterapici e terapie di combinazione con gemcitabina in vari studi clinici, ma quasi tutti hanno dato scarsi risultati nel miglioramento della sopravvivenza. L'introduzione in terapia del regime FOLFIRINOX (fluorouracile, acido folinico, irinotecan, oxaliplatino) ha rappresentato un'opzione di successo ma, a causa della relativa tossicità, viene utilizzato in modo selettivo [17].

Lo studio clinico sul trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico denominato "MPACT" era un trial di fase III, multicentrico, internazionale, lanciato dopo l'incoraggiante risultato di un trial di fase I/II su *nab*-paclitax associato a gemcitabina nel carcinoma avanzato del pancreas. In questo studio registrativo, 842 pazienti con PC metastatico e punteggi sulla scala di Karnosky di 70 o maggiore, sono stati randomizzati a ricevere: *nab*-paclitaxel, 125 mg/m² seguito da gemcitabina, 1.000 mg/m² in giornata 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, oppure gemcitabina, 1.000 mg/m² settimanali per 7 settimane, seguita da 1 settimana di pausa e poi continuativamente nei giorni 1, 8 e 15 ogni 4 settimane.

Il 43% dei pazienti inclusi nello studio aveva il PC alla testa del pancreas, l'85% aveva metastasi epatiche, il 7% aveva subito una precedente procedura di Whipple e il 17% aveva uno stent biliare al momento dell'arruolamento. I pazienti trattati con *nab*-paclitaxel + gemcitabina hanno ottenuto risultati migliori rispetto ai pazienti del braccio con sola gemcitabina, con una sopravvivenza media di 8,5 mesi versus 6,7 mesi (HR, 0,72; p <0,001), tasso di sopravvivenza a 1 anno del 35% contro 22%, sopravvivenza a 2 anni del 9% contro il 4% e una risposta obiettiva del 23% contro il 7%, rispettivamente. La sopravvivenza mediana senza progressione di malattia (*progression-free survival*, PFS) è stata di 5,5 mesi nel gruppo *nab*-paclitaxel + gemcitabina, rispetto ai 3,7 mesi nel gruppo gemcitabina come agente singolo (HR per progressione di malattia o morte 0,69; p <0,001) [18, 19].

Efficacia nel NSCLC

In un trial multicentrico, randomizzato, *nab*-paclitaxel è stato somministrato ad un gruppo, in infusione endovenosa, in 30 minuti, ad una dose di 100 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. CrEL-paclitaxel veniva invece somministrato al secondo gruppo in infusione endovenosa in oltre 3 ore, alla dose di 200 mg/m², dopo adeguata premedicazione. In entrambi i bracci di trattamento è stato somministrato per via endovenosa carboplatino, ad una dose di AUC 6 mg min/ml, in giornata 1 di ogni ciclo di 21 giorni, dopo il completamento dell'infusione di paclitaxel o *nab*-paclitaxel, rispettivamente.

L'analisi dei dati, condotta in modo indipendente, secondo gli autori del trial, ha mostrato una risposta alla malattia (ORR) significativamente migliore nel gruppo con *nab*-paclitaxel rispetto a paclitaxel (33% vs. 25%; p <0,005) e nel gruppo di pazienti con istologia squamosa (41% vs. 24%; p <0,001). *Nab*-paclitaxel è risultato essere efficace perlomeno quanto il crEL-paclitaxel nei pazienti con istologia non squamosa (ORR 26% vs 25%; p <0,808). C'è stato un miglioramento lieve ma non significativo nella sopravvivenza mediana (OS 12,1 vs 11,2 mesi; p <0,271) e sul tempo di progressione della malattia (PFS 6,3 vs 5,8 mesi; p <0,214) [20]. Sulla base di questi risultati, allo stato attuale *nab*-paclitaxel è stato già approvato dalla FDA come trattamento di prima linea in combinazione con carboplatino in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, non candidati a chirurgia o a radioterapia; in Europa tale indicazione non è invece ancora stata approvata dall'ente regolatorio (EMA).

Valutazione sulla SAFETY

Dati preclinici

L'attività antitumorale e intra-tumorale di *nab*-paclitaxel è stata dimostrata in più tipi di tumore, utilizzando modelli preclinici. Desai et al. [21], utilizzando paclitaxel radio-

marcato in topi xenotrapiantati, ha mostrato una minor tossicità per *nab*-paclitaxel; i valori della DL50 (dose letale nel 50%) ed i valori e della massima dose tollerata (MTD) per *nab*-paclitaxel e crELpaclitaxel erano, rispettivamente, 47 e 30 mg/kg/giorno e 30 e 13,4 mg/kg/giorno. A dosi identiche, l'accumulo di paclitaxel intra-tumorale era più alto per *nab*-paclitaxel (33% maggiore). In cellule umane ombelicali vive, endoteliali vascolari (HUVEC), il binding endoteliale e il trasporto attraverso il monostrato (*monolayer*) di cellule endoteliali erano risultati migliori (9,9 e 4,2 volte, rispettivamente) rispetto a crEL-paclitaxel, e questa differenza è stata abolita dalla metilciclodestrina, un noto inibitore del recettore endoteliale gp60 e del trasporto caveolare-mediato [9]. Questi dati hanno fornito dunque il presupposto pre-clinico per fare avanzare gli studi sul farmaco alla fase degli studi clinici sull'uomo.

Nab-paclitaxel in monoterapia

In un primo studio di fase I, a pazienti con una varietà di tumori solidi, pretrattati, è stato somministrato *nab*-paclitaxel a cicli di tre settimane, in dosi da 135 a 375 mg/m². Durante la somministrazione del farmaco non è stata osservata alcuna reazione di ipersensibilità acuta. La tossicità ematologica era lieve e non correlata ad accumulo. Alla dose più alta testata (livello 3, 375 mg/m²), la tossicità dose-limitante si è verificata in 3 dei 6 pazienti e consisteva di neuropatia sensoriale, stomatite e cheratite superficiale. Tuttavia, soltanto un paziente tra quelli trattati con dose inferiore a 375 mg/m² ha manifestato una tossicità di grado 3 o superiore. I ricercatori hanno concluso che il dosaggio MTD era di 300 mg/m² [10].

Dato che, sulla base degli studi clinici esistenti, crEL-paclitaxel in ciclo settimanale ha dimostrato maggior efficacia rispetto alla somministrazione ogni tre settimane, *nab*-paclitaxel è stato somministrato una volta a settimana, a 39 pazienti con neoplasie non ematologiche avanzate, senza premedicazione, a livelli di dose da 80 a 200 mg/m² come infusione endovenosa in 30 minuti, per tre settimane di ciascun ciclo mensile. Dopo l'arruolamento della prima coorte, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi, "pre-trattamento leggero" oppure "pre-trattamento pesante", a seconda del tipo a seconda dell'entità della precedente esposizione alla chemioterapia e pretrattamenti. La MTD per queste due coorti erano di 150 mg/m² e 100 mg/m², rispettivamente; le tossicità dose-limitanti sono state: neuropatia periferica di grado 3 e neutropenia di grado 4. Mielosoppressione, sintomi gastrointestinali e stanchezza sono stati generalmente lievi e non più frequenti che nel protocollo a cadenza tri-settimanale. Neuropatie periferiche erano principalmente sensoriali, e 3 su 5 pazienti con neuropatia di grado 3 hanno continuato a ricevere *nab*-paclitaxel ai dosaggi più bassi [22].

Nel trial internazionale registrativo di fase III, il profilo di safety di *nab*-paclitaxel era confrontabile con quello di crEL-paclitaxel, anche se sono state osservate alcune differenze tra i due gruppi. Coerentemente con i dati di safety, tra i due gruppi sono state osservate differenze nella qualità della vita (QOL). L'incidenza di neutropenia di grado 4 era più bassa nel gruppo *nab*-paclitaxel, rispetto al gruppo di crEL-paclitaxel (9% vs 22%), nonostante una più alta dose di paclitaxel di circa il 50%. Neutropenia febbrile era rara (<2%), come pure anemia e trombocitopenia gravi, e l'incidenza non differisce tra i due gruppi dello studio. È interessante notare che la neuropatia sensoriale di grado 3 era più frequente nel braccio con *nab*-paclitaxel rispetto a crEL-paclitaxel, (10% vs 2%), ma veniva facilmente controllata e regrediva velocemente al grado 1-2 in circa 22 giorni. Quattro settimane dopo la prima comparsa della sintomatologia, 4 su 28 pazienti con *nab*-paclitaxel e 4 su 5 pazienti con crEL-paclitaxel manifestavano una neuropatia persistente di grado 3. Nessuna reazione di ipersensibilità grave si è verificata con *nab*-paclitaxel nonostante l'assenza di premedicazione e tempi più brevi di infusione. Fatta eccezione per l'iperglicemia che si è verificata più frequentemente in pazienti con cr-EL-paclitaxel ed in particolare nei pazienti di età ≥65 anni (0% dei pazienti con *nab*-paclitaxel e 19% nei pazienti con cr-ER-paclitaxel), e, in generale, per la tossicità gastrointestinale (nausea, vomito e diarrea), che era più frequente tra i pazienti con *nab*-paclitaxel la frequenza di altre reazioni avverse non era significativamente differente tra i pazienti delle due braccia del trial [16].

In **Tabella 1** sono forniti risultati del *nab*-paclitaxel in monoterapia nei pazienti con cancro mammario metastatico (MBC).

Terapia in combinazione

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti dagli studi clinici con *nab*-paclitaxel in monoterapia, un importante quesito clinico che si pone è se *nab*-paclitaxel possa sostituire altri taxani in regimi di combinazione, peraltro non considerando esclusivamente il cancro della mammella metastatico.

La tipologia e la frequenza delle reazioni avverse e la safety sono state valutate in sperimentazioni cliniche di fase III, in pazienti con NSCLC, su 514 pazienti trattati con *nab*-paclitaxel + carboplatino, e 524 con crEL-paclitaxel+carboplatino, come trattamenti di prima linea NSCLC localmente avanzato (stadio IIIB) o metastatico (IV). Differenze presenti nella dose del taxano e differenze di schedula tra i due rami dello studio limitano un rigido confronto diretto tra le rispettive reazioni avverse. Fra i pazienti valutabili, nella fascia di età mediana di 60 anni, il 49% aveva adenocarcinoma, 43% aveva il cancro polmonare a cellule squamose, 76% avevano performance status a livello ECOG di 1, (“attività normali possibili ma con difficoltà; sintomi evidenti”). Tra tutti i pazienti trattati, che in media avevano ricevuto 6 cicli di trattamento, è stata

Tabella 1 Nab-Paclitaxel in monoterapia nel trattamento del Cancro della mammella metastatico.

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni avverse più frequenti
Gradishar et al. (2005) Fase III [16]	Paclitaxel 175 mg/m ² IV d1 q21d	225	ORR 19% CR - SD - TTP (mesi) 16,9	Neutropenia 46% FN <2% Leucopenia 7% Neuropatia 2%
	Nab-paclitaxel 260 mg/m ² IV d1 q21d	229	ORR 33% *p=0,001 CR - SD - TTP(mesi) 23,0	Neutropenia 30% FN <2% Leucopenia 6% Neuropatia 10%
Gradishar et al. (2009) Fase II [26]	Docetaxel 100 mg/m ² IV d1 q21d	74	CR 0 PR 35% SD 23 % OS (mesi) 26,6 PFS (mesi) 7,5	Neutropenia 94% FN 8% Fatigue 19% Neuropatia 12%
	Nab-paclitaxel 300 mg/m ² IV d1 q21d	76	CR 1% PR 36% SD 32 % OS (mesi) 27,7 PFS (mesi) 11,0	Neutropenia 44% FN 1% Fatigue 5%
Dati di OS aggiuntivi (2012) [27]	Nab-paclitaxel 150 mg/ m ² IV d1 q21d	74	CR 0 PR 49% SD 31% OS (mesi) 33,8 PFS (mesi) 12,9	Neutropenia 44% FN 1% Affaticamento 3% Fatigue 14%
	Nab-paclitaxel 100 mg/ m ² IV d1 q21d	76	CR 0 PR 45% SD 30% OS (mesi) 22,2 PFS (mesi) 12,8	Neutropenia 25% FN 1% Alopecia 3% Neuropatia 8%
Blum et al. (2007) Fase II [36]	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	75	ORR 16% PFS(mesi) 3,5 OS (mesi) 9,1	Neutropenia 34% Leucopenia 36% Fatigue 12% Neuropatia sensoriale 19% Nausea 3%, Vomito 1% Diarrea 5%
	Nab-paclitaxel 100 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	106	ORR 14 % PFS (mesi) 3,0 OS (mesi) 9,2	Neutropenia 18% Leucopenia 19% Fatigue 5% Neuropatia sensoriale 8% Nausea 4% Vomito 3% Diarrea <1%
Ibrahim et al. (2005) Fase II [37]	Nab.paclitaxel 300 mg/ m ² q3w	63	ORR 48 % TTP (settimane) 26.6	Neutropenia 24% Neuropatia sensoriale 11% FN 5%

- :dati non disponibili; CR: *complete response* (risposta completa); ORR: *overall response rate* (risposta globale alla malattia); PR: *partial response* (risposta parziale); SD: *stable disease* (malattia stabile); OS: *overall survival* (sopravvivenza); TTP: *time to progression* (tempo di progressione della malattia); PFS *progression free survival* (tempo libero di progressione di malattia); FN: neutropenia febbrile. dX = in giornata n (es. 1, 8, 15) qXXd = ogni XX giorni.

necessaria una riduzione di dosaggio del taxano rispettivamente nel 46% dei soggetti nel braccio *nab*-paclitaxel e nel 23% nel braccio crEL-paclitaxel, principalmente per neutropenia (29% vs 10%), trombocitopenia (13% e 4%), anemia (6% e <1%) e neuropatia sensitiva (2% e 6%). Rinvio o ritardo dei cicli di somministrazione erano più comuni nel braccio *nab*-paclitaxel (82%) rispetto al braccio di paclitaxel (54%). Le percentuali di casi di riduzione di dose, interruzioni o ritardi del trattamento con carboplatino erano simili a quelle rilevate per i taxani.

Nel braccio trattato con *nab*-paclitaxel si è rilevata significativamente meno neuropatia sensoriale di grado ≥ 3 (3% vs 12%), neutropenia 47% vs 58%), artralgia (0% vs 2%) e mialgia (<1% vs 2%); viceversa, nel braccio dei soggetti trattati con crEL-paclitaxel si è verificata con minor frequenza trombocitopenia (18% vs 9%) e anemia (27% vs 7%). Il tempo mediano di miglioramento della neuropatia sensoriale da grado ≥ 3 al grado 1 di severità è stato di 38 giorni nel braccio *nab*-paclitaxel e 104 giorni nel braccio di controllo. La neuropatia sensoriale (tutti i gradi) è stata significativamente meno frequente con *nab*-paclitaxel in confronto a crEL-paclitaxel (rispettivamente 46% vs 62%; $p < 0,001$). Inoltre, la percentuale di pazienti che non hanno sviluppato neuropatia era maggiore nel braccio *nab*-paclitaxel (54%) verso crEL-paclitaxel (38%; $p < 0,001$). Due casi di decesso si sono verificati, uno in ogni braccio.

Il regime chemioterapico di combinazione gemcitabina + *nab*-paclitaxel è stato ben tollerato quale trattamento di prima linea del cancro del pancreas. Nello studio MPACT, i pazienti nel braccio di trattamento con la combinazione avevano ricevuto rispettivamente 71% e il 63% delle dosi totali previste di *nab*-paclitaxel e gemcitabina; il braccio con la sola gemcitabina ha ricevuto 79% della dose totale prevista. I rischi di tossicità attribuibili all'aggiunta di *nab*-paclitaxel erano accettabili e gestibili, e le reazioni avverse di grado 3 o superiore hanno riguardato: neutropenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia e affaticamento. I casi con neuropatia periferica di grado 3 o superiore si sono rilevati nel 17% dei pazienti del braccio *nab*-paclitaxel, con evoluzione positiva e miglioramento al grado 1 in un tempo mediano di 29 giorni; inoltre, il 44% ha ripreso *nab*-paclitaxel a seguito del miglioramento della neuropatia periferica. Sempre nello studio MPACT, l'aggiunta di *nab*-paclitaxel a gemcitabina ha indotto un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo sulla sopravvivenza per i pazienti con cancro pancreatico metastatico, con un rischio di tossicità aggiuntivo accettabile e gestibile. Il profilo di tossicità più favorevole rende *nab*-paclitaxel combinato con gemcitabina un percorso molto promettente per lo sviluppo di nuovi agenti. Per quanto riguarda MBC sono stati studiati diversi regimi di combinazione con *nab*-paclitaxel: quello più frequentemente utilizzato è con bevacizumab; altre combinazioni includevano trastuzumab, lapatinib, capecitabina, gemcitabina e carboplatino [23]. Seidman et al. [24], hanno condotto una trial di fase II randomizzando i pazienti in tre gruppi di trattamento:

- braccio A: *nab*-paclitaxel a 260 mg/m² con cadenza trisettimanale (d1 q21d) + bevacizumab 15mg/kg sempre ogni 21 giorni;
- braccio B: *nab*-paclitaxel 260 mg/m² bisettimanale (d1 q14d) + bevacizumab 10 mg/kg ogni 14 giorni);
- braccio C: *nab*-paclitaxel 130 mg/m² settimanale continuo + bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane (d1 q14d).

Non sono state notate differenze significative nella risposta globale alla malattia (ORR A: 45%, B: 41%, C: 46%), ma il tempo di progressione di malattia (TTP) era numericamente maggiore per il braccio C (9,0 mesi) rispetto al braccio A (8,0 mesi) e braccio B (5,8 mesi). Secondo quanto previsto dal protocollo originario, il braccio B è stato chiuso anticipatamente per problemi di safety, riscontrando infatti maggiore sintomatologia di affaticamento (*fatigue*) di grado 3 o 4 (B: 35%, A: 17%, C: 19%; $p=0,015$) e dolore osseo di grado 2-3 (B: 21%, A: 11%, C: 4%; $p=0,002$). La neutropenia febbrile è stata accettabile (<2%) per tutte le schedule di trattamento, ma la neuropatia è stata elevata (grado 2-4 nel 50% dei pazienti, in tutti i bracci). Gli autori hanno suggerito che il regime settimanale di *nab*-paclitaxel con bevacizumab era il regime più tollerabile e gestibile.

Lo stesso protocollo è stato valutato in un altro trial di fase II con 49 pazienti arruolati (27 valutabili): i risultati di efficacia sono stati simili a quelli precedentemente espo-

Tabella 2 Terapia di combinazione nel cancro della mammella metastatico.

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni avverse più frequenti
Seidman et al. (2013) Fase II [24]	nab-paclitaxel 260 mg/m ² IV d1 q21d bevacizumab 15 mg/Kg IV d1 q21d	75	ORR 45% TTP (mesi) 8,0	Neutropenia 16% FN 3% Neuropatia 33% <i>Fatigue</i> 17%, Artralgia 5% Rash cutaneo 3% Nausea 4% Ipertensione 4%
	nab-paclitaxel 260 mg/m ² IV d1 q14d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	54	ORR 41 % TTP (mesi) 5,8	Neutropenia 6% Anemia 4% FN 2% Neuropatia 56% <i>Fatigue</i> 35%, Artralgia 2% Rash cutaneo 2% Nausea 7% Diarrea 6% Ipertensione 2%
	nab-paclitaxel 130 mg/m ² IV d1 q7d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	79	ORR 46 % TTP (mesi) 9,0	Neutropenia 33% Anemia 8% Neuropatia 46% <i>Fatigue</i> 19% Rash cutaneo 1% Nausea 3%, Diarrea 8% Ipertensione 5%
Danso et al. (2008) Fase II [25]	nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	49	CR 0% PR 30 % SD 22%	Neutropenia 46% Neuropatia 12% Anemia 11% NF -
Mirtsching et al. (2011) Fase II [38]	nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV d1,8,15 q28d trastuzumab dose iniziale di 4 mg/kg (in infusione EV di 90 minuti) e successivamente di 2 mg/kg infuse in 30 minuti a cicli settimanali	72	ORR 42,2% CR 5/72 PR 22/72 SD 17/72	Dolore 64% <i>Fatigue</i> 58% Neuropatia 54% Infezione 46% Nausea 38% Alopecia 33% Anemia 33%
Link et al. (2007) Fase III [39]	nab-paclitaxel 80-125 mg/m ² IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	19	CR 11% PR 47 % SD 16%	Dolore /dolore osseo 8% Anemia 5% Neuropatia 3% NF -
	nab-paclitaxel 170-220 mg/m ² IV d1,15 q28d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	14	CR 7% PR 29 % SD 16%	Anemia 5% Neuropatia 3% NF -
Colin et al. (2010) / Fase II [40]	nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV d1,8,15 q28d Carboplatino AUC 2 IV d1,8,15 q28d Trastuzumab 4 mg/Kg e successivamente 2 mg/Kg IV a cicli settimanali	32	CR 7% PR 53 % SD 19%	Neutropenia 50% NF 3% Leucopenia 47% <i>Fatigue</i> 16%
Schwartzberg (2012) / Fase II [41]	Capecitabina 825 mg/ m ² orale 2 volte al giorno, da giornata 1 a 15 Nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV d1,8, q21d	50	ORR 61% CR 4% PR 57% SD 22% PFS (mesi) 10.6	Sindrome mano-piede 18% Neutropenia 13% Dolore 5%
Roy et al. (2009) Fase II [42]	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV d1,8 q21d Gemcitabina 1000 mg/m ² IV d1,8,q21d	50	CR 8% PR 42% SD -	Neutropenia 54% NF 2% <i>Fatigue</i> 29% Anemia 14%

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni avverse più frequenti
Lobo C. et al. (2010) Fase II [43]	Nab-paclitaxel 150 mg/m ² IV d1,15, q28d Gemcitabina 1500 mg/m ² IV d1,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1,15 q28d	30	PFS (mesi) 10,4 CR 27,6% PR 48,3%	Leucopenia 3,4% Trombocitopenia 3,4% Neuropatia 3,4% Infezione 6,9% Ascesso 3,4 NF 3,4%
Hamilton et al. (2013) Fase II [44]	Nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV d1,8,15 q28d Carboplatino AUC 2 IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q15d	34	PFS (mesi) 9,2 CBR 94% ORR 85%	Neutropenia 53% Trombocitopenia 18%
Yardley et al. (2012) Fase II [45]	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV d1,8,15 q28d Lapatinib 1250 mg una volta al giorno continuativamente	60	CR 4% PR 28% SD 10%	Neutropenia 22% Fatigue 10% Diarrea 22%

- :dati non disponibili; CR: *complete response* (risposta completa); ORR: *overall response rate* (risposta globale alla malattia); PR: *partial response* (risposta parziale); SD: *stable disease* (malattia stabile); OS: *overall survival* (sopravvivenza); TTP: *time to progression* (tempo di progressione della malattia); PFS *progression free survival* (tempo libero di progressione di malattia); FN: neutropenia febbrile. dX = in giornata n (es. 1, 8, 15) qXXd = ogni XX giorni.

sti, ma con una riduzione della neuropatia sensoriale (12%); la neutropenia di grado 3 o 4 era invece presente in 46% dei pazienti [25]. Una sintesi dei dati e delle evidenze risultanti è riportata in **Tabella 2**.

Discussione

Poiché crEL-paclitaxel e *nab*-paclitaxel si differenziano solo per la loro formulazione, il “quesito clinico” importante è se *nab*-paclitaxel possa essere utilizzato in sostituzione del paclitaxel standard in tutti i protocolli in cui il paclitaxel è stato utilizzato in precedenza, ed in tutti i regimi di combinazione. Confronti diretti tra *nab*-paclitaxel e crEL-paclitaxel in tutti i possibili setting in oncologia sarebbero molto costosi, richiederebbero anni di ricerca e molti pazienti da arruolare nei trials clinici.

In un trial di fase III in MBC, *nab*-paclitaxel ha prolungato OS significativamente, quando utilizzato come seconda linea o superiori; tuttavia, in pazienti trattati come prima linea non è stata osservata alcuna differenza significativa per la sopravvivenza (OS). Nel profilo di safety, *nab*-paclitaxel si è dimostrato generalmente meno tossico, nonostante la dose maggiore di somministrazione, causando tassi minori di neutropenia di grado 4 (9% vs 22%, rispettivamente per *nab*-paclitaxel e crEL-paclitaxel), e un tempo più breve per migliorare la neuropatia sensoriale dalla severità di grado 3 al grado <2 (22 vs 79 giorni, rispettivamente).

In un trial di fase IIb di trattamento come prima linea di pazienti con MBC [26], tutte le dosi di *nab*-paclitaxel sono risultate dare una migliore risposta alla malattia e tempi di progressione della malattia (PFS) più elevati, in confronto ad un altro taxano, il docetaxel. I risultati finali sulla di sopravvivenza hanno fatto rilevare che la dose di 150 mg/m² di *nab*-paclitaxel ha provocato una OS mediana di 33,8 mesi rispetto ai 26,6 mesi nel braccio docetaxel [27].

Nella malattia metastatica, sarebbe utile considerare il ruolo di SPARC come potenziale marcatore predittivo di efficacia nella somministrazione di *nab*-paclitaxel per il trattamento della MBC. Viene riconosciuto che SPARC è iperespresso in diversi tipi di tumore, tra cui il cancro della mammella, e può essere associata con una prognosi peggiore [28]. In modelli preclinici di cancro mammario, recentemente in un’analisi retrospettiva di uno studio clinico di *nab*-paclitaxel nel trattamento di carcinoma testa e collo [11], è stato suggerito che l’iperpressione di SPARC e la sua interazione con albumina possa essere la ragione alla base del maggiore assorbimento e accumulo in-

tratumorale del taxano associato ad albumina, indicando un possibile ruolo per SPARC come bio-indicatore suggestivo della efficacia *nab*-paclitaxel.

O' Shaughnessy et al. [29] hanno dimostrato una ORR significativamente più elevata nei pazienti con metastasi viscerali diffuse, trattate con *nab*-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel o docetaxel. Così, la presenza di metastasi viscerali diffuse possono essere un fattore predittivo di efficacia del *nab*-paclitaxel.

In pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico la combinazione *nab*-paclitaxel + gemcitabina rappresenta una nuova scelta terapeutica che produce un significativo miglioramento nella sopravvivenza. È interessante osservare che la combinazione di crEL-paclitaxel con gemcitabina non era mai stata sistematicamente valutata in precedenza, nel trattamento del cancro al pancreas in stadio avanzato in pazienti *naive*, ad eccezione di uno studio di fase I di questo regime, in combinazione con radioterapia [30]. Nel corso degli anni, un gran numero di farmaci citotossici e terapie bersaglio sono state valutate in combinazione con gemcitabina in diversi studi clinici, ma quasi tutti hanno fallito nel dimostrare miglioramento nella sopravvivenza totale. Il successo, a partire dal 2010, del regime FOLFIRINOX, un intenso regime citotossico, ha esteso la sopravvivenza dei pazienti con cancro metastatico di 4,3 mesi, se confrontati con la sola gemcitabina [17]. Tuttavia, le tossicità legate alla combinazione FOLFIRINOX sono consistenti, e pertanto viene utilizzato in modo selettivo nella reale pratica clinica. *Nab*-paclitaxel ha un profilo di tossicità più favorevole, e nel prossimo futuro potrebbe diventare la scelta più frequente in questi pazienti. Gli aspetti relativi alla Qualità di vita (QOL) influenzeranno sempre di più, nel prossimo futuro, le raccomandazioni cliniche degli oncologi, circa il miglior regime da avviare in un paziente metastatico di nuova diagnosi. A differenza dello studio PRODIGE 4/ACCORD-11 trial [31], la valutazione formale della qualità della vita non era inclusa nel protocollo sperimentale MPACT. Tuttavia, la tollerabilità relativa di *nab*-paclitaxel + gemcitabina può essere dedotta dal fatto che pazienti trattati hanno mantenuto una intensità di dose confrontabile con il braccio trattato con la sola gemcitabina.

In pazienti con NSCLC avanzato la combinazione *nab*-paclitaxel + carboplatino ha raggiunto l'outcome primario, dimostrando una ORR e una attività antitumorale significativamente migliore rispetto al crEL-paclitaxel (31% miglioramento) ed è risultata ben tollerata. La risposta globale alla malattia è coerente con i risultati di uno studio di fase III in pazienti con NSCLC avanzato, trattati con *nab*-paclitaxel + carboplatino. I pazienti con istologia a cellule squamose hanno risposto considerevolmente bene al trattamento con *nab*-paclitaxel, con un miglioramento del 68% rispetto al braccio di pazienti con crEL-paclitaxel; questo risulta essere il tasso più alto segnalato in uno studio di fase III su questa tipologia di pazienti. Questo è particolarmente rilevante, perché per i pazienti con istologia squamosa sono quanto mai necessarie nuove opzioni terapeutiche. In generale, la sopravvivenza in questo studio era confrontabile con i risultati precedenti, ottenuti da studi in pazienti con NSCLC avanzato [32-35]. Nella popolazione di soggetti valutati secondo il principio della *intention-to-treat* (ITT), *nab*-paclitaxel è risultato essere non inferiore a crEL-paclitaxel, con un miglioramento di circa 10% per PFS e OS, in favore del braccio trattato con *nab*-paclitaxel. Il regime di *nab*-paclitaxel ha causato meno casi di neuropatia grave, neutropenia, mialgia e artralgia rispetto ai pazienti trattati con crEL-paclitaxel. L'aumento di rischio di trombocitopenia e anemia con regimi comprendenti *nab*-paclitaxel è stato ritenuto facilmente e gestibile. In sintesi, in pazienti con NSCLC, il *nab*-paclitaxel in trattamento di prima linea mostra un profilo di rischio-beneficio favorevole.

In un momento storico nel quale vengono investite ingenti risorse per identificare terapie sempre più innovative e possibilmente sempre più fondate sulla "individualizzazione" e basate sul meccanismo di azione mirato ai "bersagli molecolari", cioè *targeted*, il caso del *nab*-paclitaxel ha dimostrato come, attraverso tecniche di nanotecnologia, si possano modificare caratteristiche farmacocinetiche e di tossicità di un farmaco citotossico tradizionale, migliorandone anche il rilascio del principio attivo nella zona del tumore.

Bibliografia

- [1] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93:2325-27.
- [2] Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:665-85.
- [3] Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1041-53.
- [4] Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. *Nat Struct Biol* 1998; 5:827-35.
- [5] Herve F, Urien S, Albengres E, et al. Drug binding in plasma. A summary of recent trends in the study of drug and hormone binding. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26:44-58.
- [6] Henderson C, Bhatia V. Nab-paclitaxel for breast cancer: a new formulation with an improved safety profile and greater efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7:919-43.
- [7] Bharadwaj R, Yu H. The spindle checkpoint, aneuploidy, and cancer. *Oncogene* 2004; 23:2016-27.
- [8] Brito DA, Yang Z, Rieder CL. Microtubules do not promote mitotic slippage when the spindle assembly checkpoint cannot be satisfied. *The Journal of Cell Biology* 2008; 182:623-29.
- [9] Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. 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.
- [10] Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1038-44.
- [11] Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Transl Oncol* 2009; 2:59-64.
- [12] Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-0079) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res* 2005;11: 4136-43.
- [13] Cancer facts and figures. American Cancer Society 2012. Disponibili al sito: www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf Ultimo accesso: 20/1/2015.
- [14] Surveillance, epidemiology and end results. SEER stat fact sheets: breast. National Cancer Institute 2012. Disponibile al sito: www.seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Ultimo accesso: 20/1/2015.
- [15] O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10 (Suppl 3):20-29.
- [16] Gradishar WJ, Tjulandin 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; 23:7794-803.
- [17] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-25.
- [18] Von Hoff DD, Thomas E, Arena FP, et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* 2012; 30:(suppl 34): abstract LBA148.
- [19] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369:1691-703.
- [20] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012; 17:2055-62.
- [21] Desai NP, Trieu V, Hwang LY, et al. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status. *Anti-cancer Drugs* 2008; 19:899-909.
- [22] Seidman A, Berry D, Cirincione C, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: abstract A512.
- [23] Chirgwin J, Chua SL. Management of breast cancer with nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel combination regimens: A clinical review. *The Breast* 2011; 20:394-406.
- [24] Seidman AD, Conlin AK, Bach A, et al. Randomized phase II trial of weekly vs. every 2 weeks vs. every 3 weeks nanoparticle albumin-bound paclitaxel with bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13:239-46.
- [25] Danso MA, Blum JL, Robert NJ, et al. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first-line treatment in metastatic breast cancer. Chicago, USA: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2008: abstract 1075.
- [26] Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nabpaclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3611-9.
- [27] Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Phase II Trial of Nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12:313-21.
- [28] Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, et al. Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:267-72.
- [29] O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, Iglesias J. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138:829-37.
- [30] Safran H, Dipetrillo T, Iannitti D, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and radiation for locally advanced pancreatic cancer: a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:137-41.
- [31] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 31:23-9.
- [32] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
- [33] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51.
- [34] Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-18.
- [35] Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, et al: Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1835-1842.
- [36] Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily

- pretreated with taxanes. *Clinical Breast Cancer* 2007; 7:850-6.
- [37] 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; 23:6019-26.
- [38] Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11:121-8.
- [39] Link JS, Waisman JR, Nguyen B, Jacobs CI. Bevacizumab and albumin-bound paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7:779-83.
- [40] Conlin AK, Seidman AD, Bach A, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10:281-7.
- [41] Schwartzberg LS, Arena FP, Mintzer DM, et al. Phase II Multicenter Trial of Albumin-Bound Paclitaxel and Capecitabine in First-Line Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12:87-93.
- [42] Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (*nab*-paclitaxel, Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol* 2009; 20:449-53.
- [43] Lobo C, Lopes G, Baez O, et al. Final results of a phase II study of *nab*-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123:427-35.
- [44] Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J, et al. Paclitaxel/Bevacizumab/Carboplatin Chemotherapy in First-Line Triple Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2013, *Clinical Breast Cancer*, ISSN 1526-8209. Visible online al sito : <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.08.003> ultimo accesso: 29/09/2014.
- [45] Yardley DA, Hart L, Bosserman L, et al. Phase II study evaluating lapatinib in combination with *nab*-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:457-64.