

Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы



Е. И. Коваленко

Е. В. Артамонова

Е. И. Коваленко, к. м. н., с. н. с. отделения химиотерапии
Е. В. Артамонова, д. м. н., зав. отделением химиотерапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Nab-paclitaxel in Treatment of Metastatic Breast Cancer

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Несмотря на развитие новых направлений системного лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ), химиотерапия (ХТ) остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом молекулярном подтипе опухоли. В соответствии с современными представлениями, оптимальной стратегией терапии в подавляющем большинстве случаев мРМЖ является последовательное назначение цитостатиков в монорежимах. Такой подход позволяет длительно контролировать рост опухоли, переводя патологию в разряд хронических и сохраняя высокое качество жизни. Появление новых препаратов или инновационных лекарственных форм уже имеющихся цитостатиков расширяет возможности терапии этого хронического заболевания и позволяет осуществлять длительный контроль над болезнью. Одной из таких новых опций стал наб-паклитаксел — нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. Такая лекарственная форма обеспечивает активный транспорт препарата через сосудистый эндотелий с созданием его высокой концентрации в ткани опухоли. Клинические исследования по сравнению наб-паклитаксела с традиционными таксанами (паклитакселем и доцетакселем) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата как в широкой популяции пациентов, так и в отдельных подгруппах, включая антрациклин-таксан предлеченных больных, случаи с агрессивным течением заболевания, поражением висцеральных органов, пациенток пожилого возраста и др. Кроме того, благодаря своей уникальной формуле препарат не вызывает реакций гиперчувствительности, отличаясь от традиционных таксанов удобством применения и безопасностью. Отсутствие необходимости в премедикации дексаметазоном позволяет назначать его при таких сопутствующих заболеваниях, как тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, язва желудка и 12-ти перстной кишки и т.д., а также успешно комбинировать его с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что уверенно выводит препарат на арену иммуноонкологии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, таксаны, наб-паклитаксел.

Summary

Despite the development of new systems for the treatment of metastatic breast cancer (mBC), chemotherapy remains an integral and significant stage of treatment for any molecular tumor subtype. In accordance with modern concepts, the optimal strategy of therapy in the vast majority of cases of mBC is the sequential administration of cytostatics in mono modes. This approach allows long-term control of tumor growth, translating pathology into a chronic discharge and maintaining a high quality of life. The emergence of new drugs or innovative dosage forms of existing cytostatics expands the possibilities of treatment of this chronic disease and allows long-term control over the disease. One of such new options was nab-paclitaxel, nano-dispersed paclitaxel stabilized with albumin. This dosage form provides active transport of the drug through the vascular endothelium with the creation of its high concentration in the tumor tissue. Clinical studies comparing nab-paclitaxel with traditional taxanes (paclitaxel and docetaxel) demonstrated high efficacy and safety of the drug both in a wide population of patients and in individual subgroups, including patients previously treated with anthracycline taxane, cases with aggressive disease, lesions of visceral organs, elderly patients and others. In addition, due to its unique formula, the drug does not cause hypersensitivity reactions, differing from traditional These taxanes are easy to use and safe. The lack of need for premedication with dexamethasone allows it to be prescribed for such comorbidities as severe hypertension, diabetes mellitus, stomach ulcer and duodenal ulcer, etc., and also successfully combine it with inhibitors of control points of the immune response, which confidently removes the drug on arena of immuno-oncology.

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

Основной целью лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) является увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества. Выбор системной терапии прежде всего определяется молекулярно-биологическим подтипом РМЖ, а также клиническими особенностями течения самого заболевания. Окончательное же решение о назначении того или иного вида терапии основывается на оценке целого комплекса факторов, включая статус гормональных рецепторов и HER2, результаты предшествующей терапии (эффективность и токсичность),

безрецидивный интервал, объем опухоли (количество и локализацию опухолевых очагов), возраст, общее состояние, сопутствующую патологию (включая дисфункцию внутренних органов), менопаузальный статус (для ЭР+), необходимость в контроле быстрой прогрессии или уменьшении симптомов заболевания (в этом случае важной целью лечения является достижение объективного ответа), а также такие немедицинские показатели, как социоэкономические и психологические факторы, доступность терапии в стране и предпочтения пациентки [1].

Несмотря на бурное развитие иммуноонкологии, появление таргетных препаратов, направленных на преодоление резистентности к гормонотерапии, новых анти-HER2 препаратов, химиотерапия (ХТ) остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом молекулярном подтипе РМЖ. Показанием к назначению ХТ служит прежде всего гормоннезависимый или гормонорефрактерный мРМЖ, поэтому подавляющее большинство пациенток будет получать ее на том или ином этапе развития заболевания. Кроме того, благодаря высокой частоте объективного от-

вета ХТ является вариантом выбора при быстрой прогрессии, массивном поражении или симптомном течении опухолевого процесса. В соответствии с современными представлениями оптимальной стратегией, подходящей для большинства пациентов, является последовательное назначение монорежимов [2]. При этом ни одними клиническими рекомендациями не указывается, в какой именно последовательности следует применять различные препараты. Согласно мнению экспертов, преимущество в первой линии лечения имеют антрациклины и таксаны (если они не использовались на нео- или адъювантном этапе), кроме того, могут применяться и другие препараты. В последующих линиях цитостатики могут использоваться в любой последовательности в зависимости от клинической ситуации, так как объем доказательных данных, позволяющий ответить на вопрос о выборе оптимального препарата после терапии антрациклинами и таксанами, крайне ограничен. Очевидно, что расширение арсенала лекарственных агентов за счет появления новых цитостатиков или инновационных лекарственных форм уже известных ранее препаратов дает врачу дополнительные возможности и увеличивает шансы пациенток на длительный контроль заболевания. Одним из таких препаратов является наб-паклитаксел (Абраксан), который представляет собой уникальную молекулу, состоящую из наночастиц паклитаксела, стабилизированных альбумином. Такая инновационная формула позволила значительно повысить эффективность и улучшить переносимость препарата, сделав его одним из важных вариантов выбора химиотерапии мРМЖ.

Таксаны являются наиболее активными агентами для лечения раннего и распространенного РМЖ. Являясь гидрофобными веществами, таксаны нуждаются в растворителе. Так, в качестве растворителя для паклитаксела используется производное касторового масла кремофор, а для доцетаксела — полисорбат-80. Однако растворители являются биологически и фармакологически

активными веществами [3]. Кремофор вызывает экстракцию пластификатора из мешков и систем для вливания, изготовленных из поливинилхлорида, что может вызывать гепатотоксичность [4]. Оба растворителя нарушают процесс доставки цитостатиков к опухолевой клетке, что может снижать их эффективность [5]. Кроме того, использование растворителей приводит к развитию реакций гиперчувствительности и усугублению других побочных явлений, таких как периферическая полинейропатия, за счет усиления отека и демиелинизации нервных волокон [6]. Проблемы, связанные с использованием растворителей, диктуют необходимость применения премедикации глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами для снижения риска развития реакций гиперчувствительности, а также, в случае паклитаксела, применения специальных систем для введения, не содержащих поливинилхлорид. Технологии, использующие связанные с альбумином наночастицы, позволяют создавать противоопухолевые препараты без применения растворителей. Наб-паклитаксел стал первым примером комбинации человеческого альбумина с активным противоопухолевым агентом (паклитаксел) в виде наночастиц. Наб-паклитаксел (Абраксан) представляет собой коллоидный раствор наночастиц, состоящих из молекул альбумина, каждая из которых связывает 6–7 молекул паклитаксела. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином. Альбумин является естественным переносчиком нерастворимых молекул в кровеносном русле, а также регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, обеспечивая активный транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия в основном путем взаимодействия комплекса альбумин-цитостатик с гликопротеиновым рецептором, расположенным на эндотелиальной клеточной мембране. Это приводит к повышенной аккумуляции препа-

рата в межклеточном пространстве, включая интерстиций опухоли [7]. Необходимо отметить, что обычный паклитаксел поступает в опухолевые клетки в основном за счет пассивной диффузии, что приводит к более длительному нахождению препарата в плазме и замедленному распределению в тканях [8]. В результате при одинаковой дозе и за одинаковый промежуток времени накопление паклитаксела в опухоли при применении препарата наб-паклитаксел на 33 % выше, чем при введении обычного паклитаксела [9, 10]. Кроме того, наб-паклитаксел не содержит кремофор или другой растворитель и соответственно не требует премедикации, которая является обязательной при использовании традиционных таксанов паклитаксела и доцетаксела. Дополнительные преимущества наб-паклитаксела, такие как короткая продолжительность инфузии (30 минут) и отсутствие специальных требований к инфузионным системам, делают препарат чрезвычайно удобным для клинического применения.

Наб-паклитаксел в сравнении с таксанами в первой и более поздних линиях ХТ

Эффективность наб-паклитаксела в дозе 260 мг/м² раз в 3 недели в сравнении с обычным паклитакселом в дозе 175 мг/м² раз в 3 недели оценена в международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы (CA012) у 454 больных местнораспространенным или метастатическим РМЖ [11]. Пациентки не должны были получать таксаны по поводу метастатической формы болезни, допускалось использование их в адъюванте со временем до прогрессирования более 12 месяцев, разрешалась предшествующая гормонотерапия или химиотерапия мРМЖ с использованием препаратов другого класса. Конечными точками исследования были время до прогрессирования болезни (ВДП) и частота объективного ответа (ЧОО). Наб-паклитаксел превосходил стандартный паклитаксел по всем первичным конечным точкам: так, медиана ВДП во всей популяции составила

23,0 vs 16,9 недели соответственно ($OR = 0,75$; $p = 0,006$). Выигрыш в ВБП от назначения наб-паклитаксела отмечен как в первой линии, хотя различия не достигли статистической значимости (медианы ВДП 24,0 vs 19,7 недели; $p > 0,05$), так и во второй и более поздних линиях лечения, где выигрыш был статистически достоверен (медианы ВДП 20,9 vs 16,1 недели, $OR = 0,73$; $p = 0,020$). ЧОО во всей популяции при назначении наб-паклитаксела была выше и достигла 33 % vs 19 % для паклитаксела ($p = 0,001$), в первой линии ЧОО составила 42 и 27 % соответственно ($p = 0,029$), во второй и более линиях — ЧОО 27 % vs 13 % ($p = 0,006$). В подгруппе больных с преимущественно висцеральными метастазами (таких в исследовании было 79 %) ЧОО на наб-паклитакселе была в два раза выше, чем на паклитакселе (34 % против 19 %; $p = 0,002$). При оценке общей выживаемости (ОВ) отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ в группе наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом, различия недостоверны (медианы ОВ 65,0 vs 55,7 недели, $OR = 0,90$; $p = 0,374$). В подгруппе предлеченных пациенток, ранее получивших ≥ 1 линии лечения, выигрыш от назначения наб-паклитаксела в отношении увеличения продолжительности жизни был статистически достоверным: медианы ОВ составили 56,4 и 46,7 недели соответственно ($OR = 0,73$; $p = 0,024$). Частота нейтропении IV степени была достоверно ниже в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом (9 % vs 22 %; $p < 0,001$). В группе наб-паклитаксела чаще наблюдалась сенсорная нейропатия III степени (10 % vs 2 %; $p < 0,001$), однако улучшение до I–II степени наступало в среднем через 22 дня на фоне отмены препарата по сравнению с 79 днями в группе стандартного паклитаксела. Несмотря на отсутствие премедикации и короткое (30 мин) время введения наб-паклитаксела, реакций гиперчувствительности отмечено не было.

Позднее было проведено исследование II фазы (CA024), в котором наб-паклитаксел в различных дозовых режимах сравнивался с доцетакселом

в терапии первой линии мРМЖ [12]. В исследование включено 302 пациентки мРМЖ, которые получали наб-паклитаксел в различных вариантах: 300 мг/м² каждые 3 недели или еженедельно: 100 или 150 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели (3/4 недели) либо доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 недели. Результаты в отношении контроля над заболеванием (полный или частичный ответ, стабилизация 16 недель и более) были выше в группах еженедельного наб-паклитаксела по сравнению с доцетакселом (150 мг/м²: 80 %, $p = 0,017$; 100 мг/м²: 75 %; $p = 0,009$; доцетаксел: 58 %). Наб-паклитаксел в еженедельной дозе 150 мг/м² продемонстрировал достоверно лучшее время до прогрессирования по сравнению с доцетакселом как по оценке исследователей (14,6 vs 7,8 месяца; $p = 0,012$), так и по независимой радиологической оценке (12,9 vs 7,5 месяца; $p = 0,006$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 27,7 месяца при назначении наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м²; 22,2 месяца — в дозе 100 мг/м²; 33,8 месяца — в дозе 150 мг/м² и 26,6 месяца — в группе доцетаксела. Медиана ОВ в 33,8 месяца при применении наб-паклитаксела в режиме 150 мг/м² 3/4 недели на 7,2 месяца превосходит медиану ОВ в группе доцетаксела и является наилучшим показателем для всех таксанов при мРМЖ. Что касается нежелательных явлений, то слабость III–IV-й степени, нейтропения и фебрильная нейтропения реже встречались во всех группах с наб-паклитакселом. Частота и степень выраженности периферической нейропатии не отличалась между группами, однако время до разрешения до I степени и менее составило 22 дня в группах с наб-паклитакселом и 41 день в группе доцетаксела.

Исследование III фазы CALGB40502/NCCTG N063H, включившее 799 больных, посвящено сравнению эффективности в первой линии наб-паклитаксела в еженедельном режиме 150 мг/м² 3/4 недели в сравнении с паклитакселом 90 мг/м² 3/4 недели и иксабепилоном 16 мг/м² 3/4 недели, все три рукава в сочетании с бевацизумабом [13]. Так как иксабепилон показал наи-

меньшую эффективность, эта группа лечения была прекращена досрочно. Хотя в исследовании не было запланировано прямое сравнение между группами стандартного паклитаксела с бевацизумабом и наб-паклитаксела с бевацизумабом, различий между группами в плане эффективности обнаружено не было. Медиана времени до прогрессирования составила 11 месяцев для стандартного паклитаксела и 9,3 месяца для наб-паклитаксела ($OR = 1,20$; 95 % ДИ: 1,00–1,45). Объяснением этому может служить неоптимальная доза наб-паклитаксела в сочетании с бевацизумабом ввиду недостаточной изученности фармакокинетики данной комбинации — редукция дозы и перерывы в лечении проводились гораздо чаще в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом. Так, редукция дозы к третьему циклу терапии была проведена у 45 % больных из группы наб-паклитаксела и только у 15 % больных из группы стандартного паклитаксела. Частота развития сенсорной нейропатии II степени составила 48 % для наб-паклитаксела и 37 % — для стандартного паклитаксела, гематологические осложнения III степени отмечались у 49 % больных в группе наб-паклитаксела и у 12 % — в группе стандартного паклитаксела.

Представляется целесообразным проведение исследований, сравнивающих паклитаксел с наб-паклитакселом в еженедельном режиме в монотерапии. Такой дизайн позволит судить о преимуществе одного препарата над другим в плане эффективности и токсичности.

Наб-паклитаксел у предлеченных антрациклинами или таксанами пациенток.

Известно, что антрациклины и таксаны являются основой химиотерапии РМЖ и широко используются в нео/адювантных программах, а также при метастатической форме болезни, поэтому эффективность различных препаратов таксанового ряда при прогрессировании РМЖ после антрациклин- и таксаносодержащих схем является предметом особого

интереса. В исследовании III фазы по сравнению эффективности наб-паклитаксела и паклитаксела в режиме раз в 3 недели антрациклин-предлеченными (в адьюванте и [или] при мРМЖ) были 77% пациенток группы наб-паклитаксела и 78% группы обычного паклитаксела, только по поводу метастатической формы заболевания ранее получали антрациклины 50 и 58% соответственно. Ретроспективный анализ показал, что наб-паклитаксел превосходил стандартный паклитаксел по всем показателям эффективности и достоверно увеличивал частоту объективного ответа, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных мРМЖ с антрациклинами в анамнезе [14]. Так, ЧОО, ВБП в группе наб-паклитаксела составила 27% и 21,0 недели соответственно против 14% и 15,7 недели в группе обычного паклитаксела, различия достоверны. Медиана ОВ составила 56,4 против 46,7 недели в группе паклитаксела ($p = 0,022$).

Что же касается применения таксанов поле таксанов, доклинические исследования показали существование только частичной перекрестной резистентности между двумя таксанами (паклитакселом и доцетакселом), следовательно, их последовательное использование через несколько месяцев представляется вполне возможным, особенно у пациентов, у которых ранее регистрировались ответы и (или) стабилизации на лечении. В исследовании II фазы изучалась эффективность наб-паклитаксела в дозах 100 мг/м² (106 больных) и 125 мг/м² (75 больных) еженедельно 3/4 недели у больных, получивших в среднем три линии химиотерапии по поводу метастатического РМЖ, в том числе и таксаны [15]. У 89% больных прогрессирование болезни развилось на фоне терапии стандартными таксанами. Эффективность не отличалась между группами: частота объективных ответов составила 14% в группе наб-паклитаксела 100 мг/м² и 16% — в группе 125 мг/м². Медиана времени до прогрессирования составила 3,0 и 3,5 месяца, медиана ОВ — 9,2 и 9,1 месяца соответственно. Несмотря на то что в ис-

следовании получали лечение сильно предлеченные больные, нейтропения IV степени развилась менее чем у 5% больных. Частота полинейропатии III степени составила 19% в группе наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² и 8% — в дозе 100 мг/м². Таким образом, наб-паклитаксел продемонстрировал эффективность, превосходящую, по литературным данным, эффективность традиционных таксанов у этой категории больных [16], а также хорошую переносимость, включая низкую частоту периферической полинейропатии III степени, у больных мРМЖ с прогрессированием после обычных таксанов.

Наб-паклитаксел при агрессивном течении мРМЖ

Несмотря на то что понятие «агрессивного» мРМЖ четко не определено, эта форма характеризуется наличием различных факторов неблагоприятного прогноза, таких как раннее прогрессирование после окончания адьювантной химиотерапии, короткие интервалы без прогрессирования, массивное поражение висцеральных органов, тройной негативный фенотип. Для этих пациенток особенно важно назначить наиболее эффективный режим ХТ первой линии. Именно поэтому был проведен объединенный анализ эффективности различных таксанов в группах неблагоприятного прогноза, сформированных из пациентов, которые были включены в рандомизированные исследования CA012 и CA024 [17]. Наиболее интересные данные получены для больных с висцеральными метастазами: ЧОО достигла 42%, что было достоверно выше, чем при назначении обычного паклитаксела (ЧОО = 23%; $p = 0,022$). В этой группе отмечена также тенденция к более высокой эффективности наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом по ВДП (медианы 5,6 vs 3,8 месяца; $p = 0,094$) и ОВ (15,1 vs 14,2 месяца; $p = 0,268$). Кроме того, в первой линии ХТ больных с висцеральными метастазами оба еженедельных режима применения наб-паклитаксела (100 мг/м² 3/4 недели и 150 мг/м² 3/4 недели) достоверно превосходили обычный доце-

таксел по ЧОО, которая достигла 63, 76 и 37% соответственно ($p = 0,002$ и $p < 0,001$); схема с большей плотностью дозы наб-паклитаксела (150 мг/м² 3/4 недели) продемонстрировала также значимые преимущества перед доцетакселом по ВДП (медианы 13,1 vs 7,8 месяца, ОР = 0,6; $p = 0,019$) с тенденцией к увеличению ОВ (медианы 32,1 vs 21,4 месяца). Таким образом, высокая частота объективного ответа на лечение по сравнению с традиционными таксанами, быстрое его достижение делают наб-паклитаксел препаратом выбора при мРМЖ с неблагоприятными прогностическими факторами.

Наб-паклитаксел у больных пожилого возраста

С целью оценки переносимости препарата у пациенток пожилого возраста был проведен дополнительный анализ двух исследований по эффективности и безопасности различных режимов наб-паклитаксела (100 мг/м², 150 мг/м² еженедельно 3/4 недели, 260 мг/м² и 300 мг/м² каждые 3 недели) в сравнении со стандартным паклитакселом (175 мг/м² каждые 3 недели) и доцетакселом (100 мг/м² каждые 3 недели) у больных 65 лет и старше [18]. В исследовании II фазы ($n = 52$) частота объективных ответов для еженедельного наб-паклитаксела была максимальной и составила 60–64%, для наб-паклитаксела каждые 3 недели — 22%, для доцетаксела — 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 18,9 месяца для наб-паклитаксела в дозе 150 мг/м², 9,2 месяца — для дозы 100 мг/м², 13,8 месяца — для наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м² каждые 3 недели и 8,5 месяца — для доцетаксела. В исследовании III фазы были проанализированы 62 больных пожилого возраста, частота объективных ответов была выше в группе наб-паклитаксела — 27% по сравнению со стандартным паклитакселом — 19%, оба препарата назначались каждые 3 недели. Медиана времени до прогрессирования составила 5,6 месяца в группе наб-паклитаксела по сравнению с 3,5 месяца в группе стандартного паклитаксела. Лечение в целом переносилось

удовлетворительно. Частота сенсорной нейропатии III степени в исследовании II фазы не отличалась при назначении еженедельных режимов наб-паклитаксела (20–21 %) и доцетаксела (16 %), но была ниже в группе наб-паклитаксела каждые 3 недели (11 %). В исследовании III фазы данное осложнение встречалось в 17 % случаев в группе наб-паклитаксела и отсутствовало в группе стандартного паклитаксела. Нейтропения IV степени реже наблюдалась у больных, получавших наб-паклитаксел (7–22 %), в сравнении со стандартным паклитакселем (34 %) и доцетакселем (74 %). В целом частота побочных явлений III и IV степени не отличалась у больных старше 65 лет по сравнению со всей популяцией. Таким образом, наб-паклитаксел хорошо переносится больными пожилого возраста и может уверенно назначаться у этой категории больных.

Наб-паклитаксел в режимах комбинированной терапии мРМЖ

Наб-паклитаксел в комбинации с анти-HER 2-терапией

Эффективность и переносимость наб-паклитаксела изучена при HER 2+ мРМЖ в комбинации с трастузумабом качестве первой линии лечения. В исследование II фазы включено 72 пациентки с мРМЖ, у 22 был HER 2+-подвариант опухоли. Пациентки получали наб-паклитаксел в дозе 125 мг/м² еженедельно, при HER 2+-подварианте дополнительно вводили трастузумаб. В группе с HER 2+ мРМЖ ЧОО составила 52,4 %, медиана ВБП — 18,7 месяца, медиана ОВ — 35,8 месяца. Профиль токсичности соответствовал полученным ранее данным [19].

В другом многоцентровом исследовании II фазы 33 пациентки с HER 2+ мРМЖ получали еженедельно трастузумаб + наб-паклитаксел 100 мг/м² + карбоплатин AUC 2 в 1-й, 8-й и 15-й дни (или AUC 6 1-й день) каждые 28 дней. Режим продемонстрировал очень высокую непосредственную эффективность (ЧОО — 62,5 %, клиническая польза — 81 %)

с медианой ВБП 16,6 месяца. Лечение в целом переносилось удовлетворительно: IV степень нейтропении отмечена у 9 %, однако случай фебрильной нейтропении был единственным, частота периферической нейропатии III и IV степени составила 13 и 3 % соответственно [20]. Таким образом, наб-паклитаксел является одним из высокоэффективных комбинаторных партнеров для трастузумаба в лечении HER 2+ мРМЖ.

Наб-паклитаксел в комбинации с другими цитостатиками

Основой лечения мРМЖ, как уже говорилось выше, является последовательная смена монорежимов. Комбинированные режимы ХТ, демонстрирующие большую частоту объективного ответа, но и большую токсичность, используются при массивном опухолевом поражении, таком как висцеральный криз, когда шанс достичь эффекта рассматривается как единственный и крайне высок риск упустить его при назначении терапии с более низкой ожидаемой частотой ответа на лечение. Комбинация наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² с гемцитабином 1000 мг/м² 1-й, 8-й дни каждые 3 недели изучена на 50 больных в первой линии терапии. ЧОО составила 50 %, медиана ВБП — 7,9 месяца, частота полинейропатии III–IV степени составила 54 % [21]. В другом исследовании оценивалась комбинация наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни с цисплатином 75 мг/м² в 1-й день каждые 4 недели в 1–2-й линиях лечения. ЧОО достигла 67,1 % в общей группе, 80,6 % в первой линии, медиана ВБП составила 9,8 месяца, ОВ — 26,9 месяца. Частота полинейропатии III–IV степени — 26,6 % [22]. Таким образом, благоприятный терапевтический профиль наб-паклитаксела предоставляет возможность при необходимости комбинировать его с другими цитостатиками.

Наб-паклитаксел в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Высокая эффективность наб-паклитаксела в режимах первой и более линий терапии, отсутствие

необходимости в пре- и постмедикации глюкокортикоидами делают этот препарат заманчивым партнером для анти-PD- и PDL-ингибиторов. Несмотря на значительные прорывы в лечении гормонозависимого и HER 2-позитивного мРМЖ, результаты лечения тройного-негативного (ТН) подтипа остаются в целом неудовлетворительными. В настоящее время надежды возлагаются на исследования по иммунотерапии ТН РМЖ, а также комбинации ее с цитостатиками. В 2018 году были опубликованы результаты исследования III фазы Impassion 130 по оценке эффективности и переносимости комбинации наб-паклитаксела с PD-L1-ингибитором атезолизумабом у пациенток с нелеченым метастатическим ТН РМЖ [23]. В исследование включено 902 пациентки — по 451 в группе наб-паклитаксел + атезолизумаб или наб-паклитаксел + плацебо. В образцах опухоли определялась экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (к положительным относили случаи с ≥ 1 % PD-L1+-иммунных клеток). Двумя первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. При медиане наблюдения 12,9 месяца в общей популяции пациенток, получивших хотя бы одно введение препарата (ITT-популяция), медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,2 месяца в группе атезолизумабом + наб-паклитаксел по сравнению с 5,5 месяца в контрольной группе (ОР = 0,80; 95 % ДИ: 0,69–0,92; P = 0,002). Среди пациенток с PD-L1-позитивными опухолями медианы ВБП составила 7,5 и 5,0 месяца соответственно (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,49–0,78; P < 0,001). Медиана ОВ достигла 21,3 месяца у пациенток, получивших комбинацию атезолизумаба и наб-паклитаксела, против 17,6 месяца в контрольной группе (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,69–1,02; P = 0,08); у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана ОВ составила 25,0 и 15,5 месяца соответственно (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,45–0,86). Нежелательные явления, которые привели к прекращению введений какого-либо

Абраксан® —

первый и единственный цитотоксический препарат,
который в комбинации с гемцитабином обеспечивает
клинически* значимое, достоверное улучшение
общей выживаемости пациентов с метастатической
аденокарциномой поджелудочной железы^{1,2}

Абраксан + гемцитабин демонстрируют достоверное улучшение по всем показателям эффективности по сравнению с монотерапией гемцитабином¹.

Абраксан® (нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином) —
первый нанолекарственный препарат, селективно воздействующий на опухоль за счет транспортной системы альбумина³.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АБРАКСАН®.

Регистрационный номер: ЛСР-009047/10. **Торговое название:** Абраксан®. **МНН:** паклитаксел-альбумин. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий. **Показания к применению:** Терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (мРПЖ). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к паклитакселу и альбумину человека, нейтропения менее 1500 клеток/мм³, тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРПЖ, почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина >5х ВГН или АСТ >10х ВГН. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **С осторожностью:** при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРМЖ, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейтропией, острых инфекционных заболеваниях, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. **Побочные действия.** Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. **Следующие нежелательные реакции возникали у >10% пациентов при мРМЖ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения; **Нарушения со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия, миалгия. **Прочие:** анорексия, апатия, кожная сыпь, усталость, астения, повышение температуры. **Следующие нежелательные реакции возникали у >10% пациентов при мРПЖ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** нейтропения, анемия, тромбоцитопения; **Нарушения со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, дисгевзия, головная боль, головокружение; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастриальной области; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** боль в конечностях, артралгия, миалгия. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела, повышение активности АЛТ. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** алоpecia, кожная сыпь; **Прочие:** обеспокоенность, снижение аппетита, гипокальциемия, бессонница, депрессия, усталость, периферические отеки, одышка, носовое кровотечение, кашель, повышение температуры тела, астения, озноб. Полная информация о возможных нежелательных эффектах представлена в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан®. **Особые указания.** Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению». При его применении необходима контрацепция у мужчин и женщин, при применении препарата возможно развитие реакций гиперчувствительности, подавление функции костного мозга (требуется регулярный контроль картины периферической крови).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Абраксан®. **Регистрационные удостоверения:** ЛСР-009047/10 — от 23.08.2017.

Производитель: Фрезениус Каби США, LLC, США, Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США. Выпускающий контроль качества: Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США.

Претензии потребителей направлять по адресу в России: Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн», Россия. 125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21. Тел: +7 (495) 777-65-55 Факс: +7 (495) 213-09-39.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан® ЛСР-009047/10 — от 23.08.2017.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

* медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3.7 мес до 5.5 мес [ОР 0.69-95% ДИ 0.58-0.82; p<0.001]; медиана продолжительности жизни с 6.6 мес до 8.7 мес [ОР 0.72-95% ДИ 0.62-0.83; p<0.001]; снижение риска смерти на 28% в сравнении с монотерапией гемцитабином. JP — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Goldstein D et al; J Natl Cancer Inst; 2015;107 (2):dju413

¹ Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013; 369 (18): 1691–703. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан ЛП-009047/10 — от 12.08.2016. ³ Desai N et al; Clin Cancer Res; 2006; 13:17-1324.



© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн».
125047, Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 21,
2-й этаж, БЦ «Four Winds Plaza».
Тел.: 8 (495) 777-65-55



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: 8 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

препарата, отмечены у 15,9% пациентов, получавших атезолизумаб + наб-паклитаксел, и у 8,2% в группе плацебо + наб-паклитаксел. По итогам исследования комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселем рекомендована как один из вариантов выбора первой линии терапии ТН РМЖ в подгруппе с наличием $\geq 1\%$ PD-L1+иммунных клеток.

Заключение

Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость наб-паклитаксела при мРМЖ. Благодаря своей лекарственной формуле препарат не вызывает реакций гиперчувствительности, не требует специфической премедикации, а также особых систем для введения и, в отличие от традиционных таксанов, применяется в виде короткой 30-минутной инфузии. Отсутствие необходимости в премедикации дексаметазоном позволяет безопасно применять препарат при ряде сопутствующих заболеваний (тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.) и комбинировать его с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Наб-паклитаксел достоверно превосходит стандартный паклитаксел по выживаемости без прогрессирования болезни и частоте объективного ответа, выигрыш от его назначения не зависит от линии лечения и распространяется в том числе на подгруппу с поражением висцеральных органов и агрессивным течением заболевания. У больных, получавших лечение в качестве второй и более линии, а также с антрациклинами и таксанами в анамнезе, наб-паклитаксел характеризуется высокой активностью и низкой частотой нежелательных явлений, включая периферическую полинейропатию. Препарат показал высокую эффективность и лучший профиль токсичности по сравнению со стандартными таксанами, преимущества распростра-

нялись на пациенток старше 65 лет. Благоприятный профиль безопасности дает возможность комбинировать препарат с другими цитостатиками или с анти-HER2-препаратами. Кроме того, наб-паклитаксел является единственным таксаном, который не требует премедикации дексаметазоном для предотвращения реакций гиперчувствительности. Так как дексаметазон снижает эффективность анти-PD 1- и PD-L1-терапии, эта особенность наб-паклитаксела делает его вариантом выбора для использования вместе с иммунотерапией (комбинация наб-паклитаксела и анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба уже рекомендована в первой линии при PD-L1 + ТН мРМЖ).

Таким образом, наб-паклитаксел является важнейшим компонентом терапии метастатического рака молочной железы и должен широко использоваться при данном заболевании.

Список литературы

- Cardoso F. Guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. Presented at: Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference; 5–7 November 2015; Lisbon, Portugal.
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E (2012) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23: viii 1–vii 19.
- Van Zuylen I, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs* 2001; 19: 125–41.
- Goldspiel BR. Guidelines for administration. In: *Paclitaxel in Cancer Treatment*, McGuire WP and Rowinsky EK (eds). New York: Marcel Dekker Inc, 1995; p. 175–86.
- Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 665–85.
- Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263–68.
- Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel *Commun Oncol* 2008; 5 (suppl 8): 7–13.
- Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel *Commun Oncol* 2008; 5 (suppl 8): 7–13.
- Desai N., Trieu, V., Yao, Z., et al. 2006, 'Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of Cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. / *Clinical Cancer Research* 2006. V. 12, N4, p. 1317–24.
- Desai NP, Trieu V, Hwang LY, Wu R, Soon-Shiong P, Gradishar WJ. 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 (9): 899–909.
- 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 (31): 7794–803.
- Gradishar W.J., Krasnojono 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. *Clin. Breast Cancer Res.* 2012. V. 12, N5: 313–321.
- Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A 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 Metastatic Breast Cancer: CALGB40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 20: 33 (21): 2361–9.
- Davidson N, Tjulandin S, et al. Overall survival analysis of a randomized phase III trial comparing nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline. Presented at the 6th European Breast Cancer Conference. (EBCC) 15–19 April, 2008; Berlin, Germany (Abstract 569).
- 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. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 850–6.
- Krell J. What is the evidence for rechallenging with anthracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *JCO* 2009 (ASCO 2009), abstr. 1072.
- O'Shaughnessy J., Gradishar W. J., 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.* 2013, 138: 829–837.
- Aapro M, Tjulandin S, Bhar P, Gradishar W. Weekly nabpaclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast* 2011; 20: 468–74.
- Mirtsching B., Cosgriff, T., Harker, G., Keaton, M., Chidiac, T. and Min, M. (2011) A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 11: 121–128.
- Conlin, A., Seidman, A., Bach, A., Lake, D., Dickler, M., D'Andrea, G. et al. (2010) 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* 10: 281–287.
- 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) (Ab-raxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol*. 2009 Mar; 20 (3): 449–53.
- Sun S, Tang L, Zhang J, et al. Cisplatin improves antitumor activity of weekly nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014; 9: 1443–1452.
- Schmidt P., Adams S., Hope R. S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2018; 379: 2108–2121.

Для цитирования. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 12–18.

