

Роль nab-паклитаксела в лечении больных метастатическим раком молочной железы

М.А.Фролова[✉]

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Nab-паклитаксел представляет собой наночастицу паклитаксела, связанную с альбумином. В отличие от стандартных таксанов (паклитаксел, доцетаксел), в составе nab-паклитаксела отсутствуют растворители, что снижает риск развития реакций гиперчувствительности и других побочных явлений. При использовании nab-паклитаксела не требуется проведения премедикации глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами. Кроме того, в ряде экспериментов было показано, что применение nab-паклитаксела позволяет создать более высокую концентрацию препарата в опухоли. В статье освещены основные исследования применения nab-паклитаксела в различных дозах и режимах введения при метастатическом раке молочной железы. Приведен возможный алгоритм оптимального режима введения nab-паклитаксела для различных клинических ситуаций.

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

[✉]drfrolova@yandex.ru

Для цитирования: Фролова М.А. Роль nab-паклитаксела в лечении больных метастатическим раком молочной железы. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 33–37.

The role of nab-paclitaxel in the treatment of patients with metastatic breast cancer

M.A.Frolova[✉]

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Nab-paclitaxel is nanoparticle albumin-bound paclitaxel. Nab-paclitaxel is free from any kind of solvent and thus reduces the risk of hypersensitivity reactions and other side effects, compared with standard taxanes (paclitaxel, docetaxel). There is no need to use premedication with glucocorticoids and antihistamines during nab-paclitaxel application. In addition, several studies have demonstrated that nab-paclitaxel allows achieving a higher drug concentration in tumor. The article deals with the basic studies of nab-paclitaxel application using different doses and introduction regimens in patients with metastatic breast cancer. We show the algorithm for optimal use of nab-paclitaxel in different clinical cases.

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

[✉]drfrolova@yandex.ru

For citation: Frolova M.A. The role of nab-paclitaxel in the treatment of patients with metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 33–37.

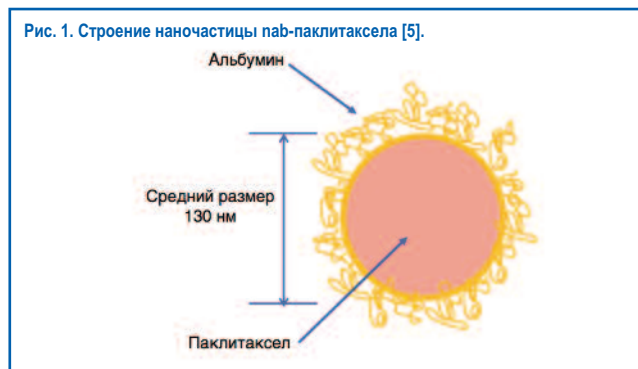
Таксаны наряду с антрациклинами являются наиболее активными агентами для лечения раннего и распространенного рака молочной железы (РМЖ). Они стабилизируют микротрубочки, что приводит к аресту клеточного цикла и гибели клетки. Являясь гидрофобными веществами, таксаны нуждаются в растворителе. Так, в качестве растворителя для паклитаксела используется производное касторового масла кремофор (Stemorphor EL – CrEL), а для доцетаксела – полисорбат-80 (P-80). Однако растворители являются биологически и фармакологически активными веществами [1]. Кремофор вызывает экстракцию пластификатора из мешков и систем для вливания, изготовленных из поливинилхлорида, что может вызывать гепатотоксичность [2]. Оба растворителя (CrEL и P-80) нарушают процесс доставки цитостатиков к опухолевой клетке, что может снизить их эффективность [3]. Кроме того, использование растворителей приводит к развитию реакций гиперчувствительности и других побочных явлений, таких как периферическая нейропатия [4]. 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 препара-

ты без применения растворителей. Альбумин является естественным переносчиком нерастворимых молекул в кровеносном русле. Nab-паклитаксел стал первым примером комбинации человеческого альбумина с активным противоопухолевым агентом (паклитаксел) в виде наночастиц (рис. 1). В сравнении со стандартным паклитакселем, в доклинических моделях nab-паклитаксел лучше проходил через эндотелий и демонстрировал лучшую доставку паклитаксела к опухоли [6]. При использовании nab-паклитаксела не происходит захвата паклитаксела в мицеллах, которые образуются в плазме под воздействием кремофора [7]. Все это повышает биодоступность и, как следствие, внутриопухолевую концентрацию паклитаксела. В исследованиях на мышинных ксенографтах было показано, что при использовании nab-паклитаксела концентрация паклитаксела в опухоли на 33% выше, чем при использовании стандартного паклитаксела [6]. Интересно, что более высокая концентрация nab-паклитаксела определяется именно в опухоли, в здоровых же тканях она ниже, чем при применении стандартного паклитаксела [8]. Таким образом, можно говорить о высокой противоопухолевой селективности nab-паклитаксела.

При использовании стандартного паклитаксела примерно в 40% случаев наблюдаются реакции гиперчувствительности, даже несмотря на использование премедикации кортикоидными, антигистаминными средствами и блокаторами H_1 – H_2 -гистаминовых рецепторов, в 1,5–3% эти реакции являются жизнеугрожающими [9, 10]. Поскольку у

Преимущества наб-паклитаксела			
	Наб-паклитаксел	Паклитаксел	Доцетаксел
Растворители	Нет растворителя	Кремофор, этанол	Полисорбат 80, этанол
Премедикация	Не требуется	Кортикостероиды, антигистаминные H ₂ -блокаторы	Кортикостероиды
Продолжительность инфузии	30 мин	3-часовая инфузия	1 ч
Специальные требования к внутривенным системам	Должны содержать фильтр с размером пор 15 мкм	Не должны содержать ПВХ	Не требуется



наб-паклитакселе отсутствует кремофор, при использовании данного препарата реакций гиперчувствительности не наблюдается, что не требует премедикации и позволяет уменьшить время введения препарата. Кроме того, нет необходимости использования специальных систем для введения. Одним из наиболее частых и дозозимитирующих осложнений стандартного паклитаксела является периферическая нейропатия [11]. Кремофор вызывает отек и дегенерацию аксонов и демиелинизацию нервных волокон, усиливая нейропатию, обусловленную применением паклитаксела [12]. При использовании наб-паклитаксела не происходит демиелинизации, которая обуславливает длительную и часто необратимую сенсорную нейропатию [13].

Таким образом, наб-паклитаксел имеет ряд потенциальных преимуществ перед стандартными таксанами (см. таблицу). В статье приводится обзор наиболее важных исследований с наб-паклитакселом для определения оптимальных доз и режима введения препарата, а также целевой популяции больных. Поскольку современным подходом лечения метастатического РМЖ является последовательное назначение цитостатических агентов в монорежиме, в анализ были включены исследования, где наб-паклитаксел использовался в самостоятельном варианте либо в сочетании с таргетными препаратами.

Клинические исследования с наб-паклитакселом Терапия 1-й линии метастатического РМЖ

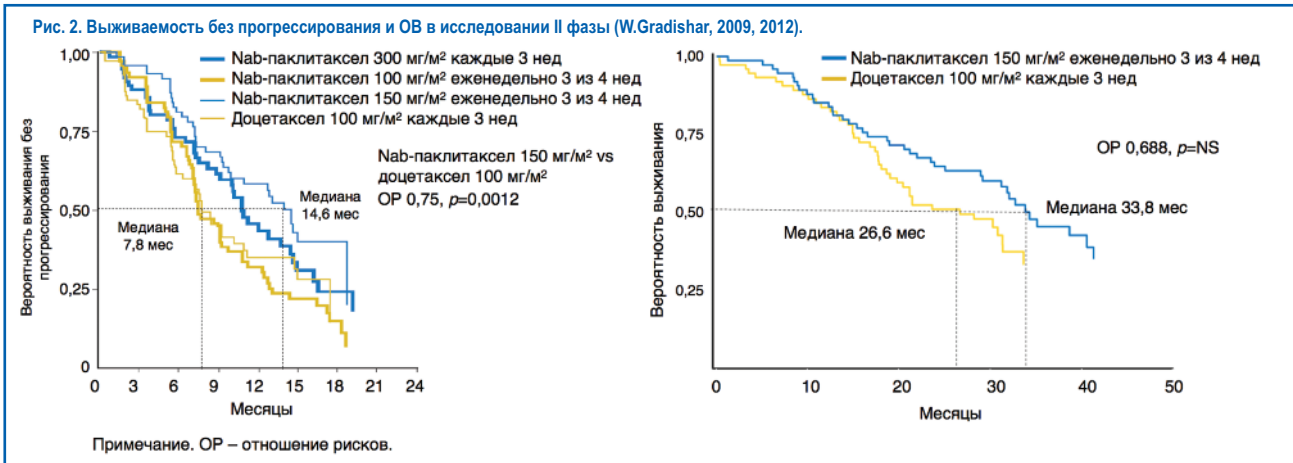
В исследовании III фазы W.Gradishar и соавт. сравнивали наб-паклитаксел в дозе 260 мг/м² каждые 3 нед со стандартным паклитакселом в дозе 175 мг/м² каждые 3 нед у 454 больных метастатическим РМЖ [14]. Примерно 40% больных в каждой группе не получали ранее терапию по поводу метастатического рака. Частота объективных ответов была достоверно выше в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом как во всей группе (33% vs 19%; $p=0,001$), так и в группе терапии 1-й линии (42% vs 27%; $p=0,029$). Выше также оказалось и время до прогрессирования во всей группе больных (23 нед vs 16,9 нед; $p=0,006$) и среди получавших терапию 1-й линии (24 нед vs 19,7 нед), хотя у последних различия не достигли статистической значимости. Частота нейтропении 4-й 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 3-й степени (10% vs 2%; $p<0,001$), однако улучшение до 1-2-й степени наступало в среднем через 22 дня на фоне отмены препарата по сравнению с 79 днями в группе стандартного паклитаксела. Несмотря на отсутствие премедика-

ции и короткое (30 мин) время введения наб-паклитаксела, реакций гиперчувствительности отмечено не было.

Позднее W.Gradishar и соавт. провели исследование II фазы, в котором больные ($n=302$) в качестве 1-й линии лечения метастатического РМЖ получали наб-паклитаксел в различных вариантах: 300 мг/м² каждые 3 нед, по 100 мг/м² или 150 мг/м² 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед (здесь и далее 3 из 4 нед) либо доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 нед [15]. Результаты в отношении контроля над заболеванием (полный или частичный ответ, стабилизация 16 нед 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%). Nab-паклитаксел в еженедельной дозе 150 мг/м² продемонстрировал достоверно лучшее время до прогрессирования по сравнению с доцетакселом как по оценке исследователей (14,6 мес vs 7,8 мес; $p=0,012$), так и по независимой радиологической оценке (12,9 мес vs 7,5 мес; $p=0,006$). Что касается профиля безопасности, слабость 3-4-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 1-й степени и менее составило 22 дня в группах с наб-паклитакселом и 41 день в группе доцетаксела. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 27,7 мес при назначении наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м²; 22,2 мес – в дозе 100 мг/м²; 33,8 мес в группе наб-паклитаксела в дозе 150 мг/м² и 26,6 мес – в группе доцетаксела (рис. 2) [16]. Медиана ОВ 33,8 мес при применении дозы наб-паклитаксела 150 мг/м² – это наилучший показатель для всех таксанов при метастатическом РМЖ. При назначении в этой дозе наилучший ответ достигается на втором цикле терапии, в то время как редукция дозы препарата из-за токсичности производится на более поздних циклах. Не было выявлено, что последующая редукция доз препарата приводила к ухудшению показателей выживаемости. Таким образом, наб-паклитаксел в дозе 150 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед позволяет достичь оптимального клинического ответа до того, как появится дозозимитирующая токсичность и обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с другими режимами дозирования наб-паклитаксела и доцетакселом. Редукция дозы наб-паклитаксела позволяет справляться с побочными явлениями, не снижая при этом эффективности лечения.

В исследовании II фазы V.Mirtsching и соавт. изучали эффективность и безопасность наб-паклитаксела в качестве 1-й линии лечения метастатического РМЖ [17]. Из 72 больных, включенных в исследование, 22 имели опухоли с гиперэкспрессией Her2. Больные получали наб-паклитаксел в дозе 125 мг/м² еженедельно, при гиперэкспрессии Her2 дополнительно назначался трастузумаб. Частота объективных ответов составила 42% во всей группе больных и 52% – при Her2-позитивных опухолях. Медиана времени до прогрессирования составила 14,5 мес для всей популяции больных и была выше при Her2-позитивных опухолях (18,7 мес) по сравнению с Her2-негативными (12,8 мес). Медиана ОВ также была выше для больных, чьи опухоли экспрессировали Her2 (36,8 мес vs 27,3 мес). Наиболее частыми побочными явлениями были боль, слабость и нейропатия и в большинстве своем были 1-2-й степени выраженности.

В исследовании III фазы CALGB 40502/NCCTG N063H 799 больных получали в качестве терапии 1-й линии: паклитаксел 90 мг/м², иксабепилон 16 мг/м² или наб-паклитаксел 150 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед в сочетании с бевацизумабом [18]. Так как иксабепилон показал наименьшую 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 мес для стандартного паклитаксела и 9,3 – мес для наб-паклитаксела (отношение рисков 1,20, 1,00–1,45). Объяснением этому могут служить неоптимальная доза наб-паклитаксела в сочетании с бевацизумабом в виду 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 2-й степени составила 48% для наб-паклитаксела и 37% – для стандартного паклитаксела, гематологические осложнения 3-й степени отмечались у 49% больных в группе наб-паклитаксела и у 12% – в группе стандартного паклитаксела.

Учитывая то, что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США отозвало РМЖ из показаний к применению бевацизумаба, представляется целесообразным проведение исследований, сравнивающих стандартный паклитаксел в еженедельном режиме в монотерапии с разными дозовыми режимами наб-паклитаксела в монотерапии в еженедельном режиме. Такой дизайн позволит судить о преимуществе одного препарата над другим в плане эффективности и токсичности.

2-я и последующие линии терапии метастатического РМЖ

В упомянутом выше исследовании W.Gradishar (2005 г.) около 60% из 454 больных получали наб-паклитаксел в дозе 260 мг/м² каждые 3 нед или стандартный паклитаксел 175 мг/м² в качестве 2-й и более линии терапии [14]. Для этих больных частота объективного ответа была достоверно выше в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом (27% vs 13%; p=0,006). Медиана времени до прогрессирования также была выше в группе наб-паклитаксела (20,9 нед vs 16,1 нед; p=0,020), как и медиана ОВ (56,4 нед vs 46,7 нед; p=0,024); рис. 3. Профиль токсичности препарата в 1, 2-й и более линиях химиотерапии не различался.

N.Ibrahim и соавт. изучали эффективность наб-паклитаксела в максимально переносимой дозе 300 мг/м² каждые 3 нед. В исследование были включены 63 пациентки, 9 из которых получили 2 и более линии химиотерапии по поводу метастатического РМЖ [19]. Частота объективных ответов для больных, получавших лечение по поводу метастатической болезни составила 21%, для больных, получавших наб-паклитаксел в качестве 1-й линии терапии, – 64%. Медиана времени до прогрессирования составила 26,6 нед для всех больных. У 25% пациенток пришлось редуцировать дозу наб-паклитаксела до 225 мг/м² из-за побочных явлений, таких как нейтропения, включая фебрильную, сенсорная нейропатия, миалгия, слабость.

Nab-паклитаксел при резистентности/рефрактерности к таксанам

В исследовании II фазы изучалась эффективность наб-паклитаксела в дозах 100 мг/м² (106 больных) и 125 мг/м² (75 больных) еженедельно 3 из 4 нед у больных, получивших в среднем 3 линии химиотерапии по поводу метастатического РМЖ [20]. 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 и 3,5 мес, медиана ОВ – 9,2 и 9,1 мес соответственно. Несмотря на то что в исследовании получали лечение сильно предлеженные больные, нейтропения 4-й степени развилась менее чем у 5% больных. Частота нейропатии 3-й степени составила 19% в группе наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² и 8% – в дозе 100 мг/м².

Nab-паклитаксел у больных пожилого возраста

M.Aarog и соавт. провели дополнительный анализ двух исследований по эффективности и безопасности различных режимов наб-паклитаксела (100 мг/м², 150 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед, 260 мг/м² и 300 мг/м² каждые 3 нед) в сравнении со стандартным паклитакселом (175 мг/м² каждые 3 нед) и доцетакселом (100 мг/м² каждые 3 нед) у больных 65 лет и старше [21]. В исследовании II фазы (n=52) частота объективных ответов составила 60–64% для еженедельного наб-паклитаксела, 22% – для наб-паклитаксела каждые 3 нед и 32% – для доцетаксела. Медиана времени до прогрессирования составила 18,9 мес для наб-паклитаксела в дозе 150 мг/м², 9,2 мес – для дозы 100 мг/м², 13,8 мес – для наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м² каждые 3 нед и 8,5 мес – для доцетаксела. В исследовании III фазы были проанализированы 62 больных пожилого возраста, частота объективных ответов составила 27% – для наб-паклитаксела и 19% – для стандартного паклитаксела, оба препарата назначались каждые 3 нед. Медиана времени до прогрессирования составила 5,6 мес в группе наб-паклитаксела по сравнению с 3,5 мес в группе стандартного паклитаксела. Частота сенсорной нейропатии 3-й 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 нед (11%). В исследовании III фазы данное осложнение встречалось в 17% случаев в группе наб-паклитаксела и отсутствовало в группе стандартного паклитаксела. Нейтропения 4-й степени реже наблюдалась у больных, получавших наб-паклитаксел (7–22%), в сравнении со стандартным паклитакселом (34%) и доцетакселом (74%). В целом частота побочных явлений 3 и 4-й степени не отличалась у больных старше 65 лет по сравнению со всей популяцией.

Nab-паклитаксел у больных с реакциями гиперчувствительности на стандартные таксаны

J.Timoney и соавт. провели ретроспективный анализ частоты реакций гиперчувствительности при проведении терапии наб-паклитакселом у больных с предшествующими ре-

акциями гиперчувствительности на стандартный паклитаксел [22]. Из 69 больных, которые были переведены на nab-паклитаксел, у 93% не было зафиксировано каких-либо реакций гиперчувствительности, при том что 68% из них не получали премедикацию перед введением nab-паклитаксела. Из 5 больных, у которых развились реакции гиперчувствительности на nab-паклитаксел, они были 1 и 2-й степени выраженности и проявлялись приливами и сыпью. В основном реакции развивались непосредственно при введении первой дозы nab-паклитаксела или сразу после. Четырем больным из пяти удалось возобновить введения nab-паклитаксела, и они получили весь запланированный объем лечения.

Nab-паклитаксел у больных сахарным диабетом

Глюкокортикоиды широко используются в качестве пре- и постмедикации при лечении таксанами и другими химиопрепаратами. Как известно, применение глюкокортикоидов сопровождается нарушением чувствительности к инсулину, повышением уровня глюкозы в крови и подавлением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [23]. Уровень глюкозы крови был единственным биохимическим параметром, который достоверно отличался у больных, получавших nab-паклитаксел и стандартный паклитаксел. Кроме того, частота такого побочного явления, как гипергликемия, была также выше при лечении стандартным паклитакселом по сравнению с nab-паклитакселом (7% vs 1% соответственно; $p=0,03$) [14]. Таким образом, применение nab-паклитаксела представляется более безопасным у больных сахарным диабетом по сравнению со стандартным паклитакселом.

Обсуждение

Метастатический РМЖ по-прежнему является неизлечимым заболеванием. Целью терапии являются продление жизни больного и улучшение ее качества. Наиболее оптимальная последовательность назначения химиотерапии и режимы введения препаратов не определены. Таксаны обладают высокой эффективностью при лечении РМЖ, однако необходимость использования синтетических растворителей для их производства приводит к появлению или усугублению побочных эффектов, таких как реакции гиперчувствительности и нейропатия. Кроме того, большинство больных получают таксаны уже на этапе адъювантного/неоадъювантного лечения, что диктует поиск новых режимов для лечения метастатического рака. Nab-паклитаксел имеет ряд преимуществ перед стандартными таксанами. В силу отсутствия в его составе растворителей, нет необходимости в премедикации кортикостероидами и антигистаминными препаратами, укорачивается время введения. Сочетание таких факторов, как отсутствие растворителей и связь с альбумином, приводит к тому, что более высокие концентрации паклитаксела доставляются к опухоли при назначении nab-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом. Нейропатия, развивающаяся на фоне терапии nab-паклитакселом, является менее длительной и в большинстве случаев обратимой по сравнению с терапией стандартным паклитакселом.

Nab-паклитаксел в дозе 260 мг/м² каждые 3 нед утвержден для лечения метастатического РМЖ. Данный режим продемонстрировал увеличение не только частоты ответов и времени до прогрессирования, но и ОВ при назначении в качестве 2-й и более линии терапии по сравнению со стандартным паклитакселом в дозе 175 мг/м². В ряде исследований II фазы показана высокая эффективность nab-паклитаксела и в еженедельном режиме. Nab-паклитаксел в дозе 150 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед продемонстрировал наилучшую выживаемость в качестве терапии 1-й линии среди всех таксанов и был достоверно эффективнее доцетаксела в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед в отношении частоты ответов и времени до прогрессирования. Медиана ОВ была лучше на 7,2 мес, однако различия не достигли статистической значимости.

Nab-паклитаксел утвержден к применению в качестве 2-й и последующих линий терапии у больных метастатическим РМЖ при прогрессировании на стандартной комбинации химиотерапии, а также при рецидиве заболевания в течение 6 мес после завершения адъювантной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать антрацик-

Рис. 3. ОВ больных, получавших таксаны в качестве 2-й и более линий терапии (W.Gradishar, 2005).

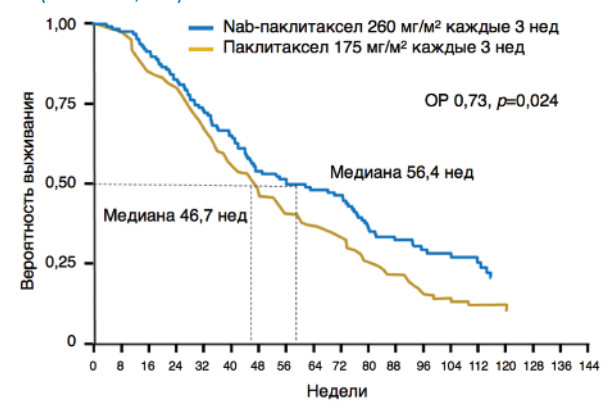


Рис. 4. Алгоритм лечения nab-паклитакселом для 4 групп больных [23].



лины (если нет противопоказаний) [24]. Как известно, существует ряд ситуаций, при которых антрациклины противопоказаны. Это серьезные сердечно-сосудистые заболевания, использование максимальной кумулятивной дозы антрациклинов в процессе адъювантной терапии РМЖ или по поводу предшествующих онкологических заболеваний, например лимфопролиферативных, детский возраст. Рецидив заболевания в течение 6 мес после завершения адъювантной химиотерапии встречается в 2–4% случаев и является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим фактором [25]. К сожалению, возможности терапии таких больных крайне ограничены. Nab-паклитаксел является единственным таксаном, утвержденным в данном показании.

Nab-паклитаксел показал свою высокую эффективность и лучший профиль токсичности по сравнению со стандартными таксанами и у больных старше 65 лет. Другим потенциальным преимуществом nab-паклитаксела является возможность его использования у пациенток с предшествующими реакциями гиперчувствительности на стандартные таксаны. Также при лечении nab-паклитакселом отсутствует необходимость в премедикации глюкокортикоидами, что позволяет его безопасно назначать больным сахарным диабетом.

Недавно были опубликованы рекомендации панели экспертов по индивидуализации применения nab-паклитаксела у больных метастатическим РМЖ [26]. В составлении рекомендаций приняли участие 6 ведущих онкологов из Германии, Италии, Испании и Великобритании. Все пациентки могут быть условно разделены на 4 группы в зависимости от агрессивности заболевания и состояния больного. Для определения агрессивности болезни использовались такие параметры, как распространенность опухолевого процесса, наличие висцеральных метастазов, необходимость достижения быстрого противоопухолевого ответа, а также симптоматического контроля. Состояние больного («хорошее» vs «плохое») определялось на основании следующих факторов: более молодой возраст, отсутствие серьезной сопутствующей патологии, статус ECOG 0–1. Также принимались во внимание такие параметры, как сохраняющаяся токсич-

ность после предыдущей химиотерапии, а также возможное усугубление токсичности. На основании этих факторов были сформированы следующие группы: агрессивное течение заболевания/хорошее состояние больного; агрессивное течение заболевания/плохое состояние больного; индолентное течение заболевания/хорошее состояние больного; индолентное течение заболевания/плохое состояние больного. Возможными режимами лечения являются nab-паклитаксел в дозе 260 мг/м² каждые 3 нед, в дозе 125 и 100 мг/м² – еженедельно 3 из 4 нед. Еженедельная доза 150 мг/м² не рассматривается, учитывая высокую потенциальную токсичность данного режима. На рис. 4 представлены итоговые рекомендации экспертов по назначению nab-паклитаксела для каждой из групп. Их коротко можно сформулировать следующим образом:

1. Агрессивное течение заболевания/хорошее состояние больного: nab-паклитаксел в дозе 125 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед – является наиболее предпочтительным режимом, когда требуется быстрое достижение противоопухолевого ответа и/или контроля над симптомами. Данный режим имеет наибольшую дозовую интенсивность при удовлетворительной переносимости.
2. Агрессивное течение заболевания/плохое состояние больного: предпочтение отдается режиму nab-паклитаксела 100 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед, так как он имеет удовлетворительную эффективность и хорошую переносимость.

3. Индолентное течение заболевания/хорошее состояние больного: в данной группе может быть использован любой режим, для выбора тактики лечения может быть принято во внимание предпочтение больного (например, 3-недельный режим вместо еженедельного).
4. Индолентное течение заболевания/плохое состояние больного: nab-паклитаксел в дозе 100 мг/м² еженедельно 3 из 4 нед является наиболее предпочтительным режимом, так как позволяет добиться удовлетворительного противоопухолевого ответа с минимальной токсичностью.

Данный алгоритм представляет собой четкое руководство для выбора оптимального дозового режима nab-паклитаксела у больных метастатическим РМЖ на основании имеющихся данных. Дальнейшие исследования, изучающие эффективность и переносимость различных режимов nab-паклитаксела у больных ранним и метастатическим РМЖ, позволят модифицировать данные рекомендации с целью получения наилучших результатов лечения.

Заключение

Nab-паклитаксел показал высокую эффективность у больных метастатическим РМЖ и лучший профиль токсичности по сравнению со стандартными таксанами. Имеющиеся дозы и режимы введения позволяют выбрать наиболее оптимальную тактику для различных групп больных в зависимости от агрессивности течения заболевания и состояния больного.

Литература/References

1. Van Zuylen I, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs* 2001; 19: 125–41.
2. Goldspeil BR. Guidelines for administration. In: *Paclitaxel in Cancer Treatment*, McGuire WP and Rowinsky EK (eds). New York: Marcel Dekker Inc, 1995; p. 175–86.
3. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 665–85.
4. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263–68.
5. Foote MA. Using nanotechnology to improve the characteristics of antineoplastic drugs: Improved characteristics of nab-paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel. *Biotechnol Ann Rev* 2007; 13: 345–57.
6. 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.
7. Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications. *Cancer Res* 1999; 59: 1454–57.
8. Hawkins M, Desai N, Soon-Sbiong P. Rationale, Preclinical Support, and Clinical Proof-of-Concept for Formulating Water-insoluble Therapeutics as Albumin-stabilized Nanoparticles: Experience with Paclitaxel. *ACR 2003. Poster*.
9. Price KS and Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 205–08.
10. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H et al. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer* 2004; 90: 304–5.
11. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJM et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995; 6: 489–94.
12. Boer HH, Moorer-van Delft CM, Muller LJ et al. Ultrastructural neuropathologic effects of taxol on neurons of the freshwater snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurooncol* 1995; 25: 49–57.
13. Sabenk Z, Barohn R, New P et al. Taxol neuropathy. *Arch Neurol* 1994; 51: 72–729.
14. Gradisar 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.
15. Gradisar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3611–9.
16. Gradisar W, 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. *Clin Breast Cancer* 2012; 12 (5): 313–21.
17. 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.
18. 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: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 20; 33 (21): 2361–9.
19. 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.
20. 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.
21. Acpro M, Tjulandin S, Bhar P, Gradisar 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.
22. Timoney JP, McGuffey D, DeRitis D et al. Incidence of hypersensitivity reactions (HSRs) to albumin-bound paclitaxel (ABI) in patients (pts) with a history of HSR to cremophor-based paclitaxel (P). *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: 2566.
23. Munck A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance. *Perspect Biol Med* 1971; 14: 265–9.
24. Abraxane prescribing information. 2012.
25. Ando M, Watanabe T, Nagata K et al. Efficacy of Docetaxel 60 mg/m² in Patients With Metastatic Breast Cancer According to the Status of Antibracycline Resistance. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 336–42.
26. Arpino G, Marme F, Cortes J et al. Tailoring the dosing schedule of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer according to patient and disease characteristics: Recommendations from a panel of experts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015 Oct 28. [Epub ahead of print].

Сведения об авторе

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: drfrolova@yandex.ru