

Альбуминсвязанный паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы

Е.В.Артамонова✉

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23
✉artamonovae@mail.ru

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием, однако современные возможности лекарственной терапии, обеспечивающие неуклонное расширение арсенала активных цитостатиков и появление новых лечебных опций, позволяют длительно контролировать рост опухоли, переводя патологию в разряд хронических. Одной из таких новых опций стал наб-паклитаксел – нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. Такая инновационная 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 (паклитакселом и доцетакселом) продемонстрировали высокую эффективность нового препарата как в широкой популяции пациенток, так и в отдельных подгруппах, включая антрациклин-предлеченных больных, случаи с агрессивным течением заболевания, поражением висцеральных органов, у пациенток более молодого возраста и др. Наб-паклитаксел оказался активен и у таксан-предлеченных больных, что позволяет рассматривать его в качестве кандидата для повторного назначения таксанов и дает еще одну линию терапии. При HER2+ мРМЖ наб-паклитаксел может эффективно и безопасно комбинироваться с трастузумабом. Кроме того, благодаря своей уникальной формуле препарат не вызывает реакций гиперчувствительности и отличается от традиционных таксанов удобством применения. Отсутствие необходимости в премедикации дексаметазоном позволяет назначать его при таких сопутствующих заболеваниях, как тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д. Высокая безопасность наб-паклитаксела была подтверждена, в том числе у пожилых пациенток.

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

Для цитирования: Артамонова Е.В. Альбуминсвязанный паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 17–23.

Review

Albumin-bound paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer

Е.В.Артамонова✉

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23
✉artamonovae@mail.ru

Abstract

Metastatic breast cancer (mBC) continues to be an incurable disease, but modern drug therapy, associated with the steady extension of the arsenal of active cytostatic drugs and the development of new treatment options, provides the long-term control of tumor growth, transforming into chronic pathology. Nab-paclitaxel (nanodispersed albumin-bound paclitaxel) is one of such options. This innovative dosage form provides the active transport of the drug through the vascular endothelium with the creation of the high concentration in the tumor tissue. Clinical trial of nab-paclitaxel compared with traditional taxanes (paclitaxel and docetaxel) have demonstrated high efficiency of a new drug both in the general population and in the selected subgroups of patients, including treated with anthracyclines, patients with invasive disease, damages of the visceral organs, younger patients and others. Nab-paclitaxel proved to act in patients treated with taxanes, the physician can use this drug one again and thus we have another line of therapy. Nab-paclitaxel can be effectively and safely combined with trastuzumab in patients with mBC associated with HER2+. In addition, the drug because of the unique formula does not cause hypersensitivity reactions and differs from traditional taxanes of the variant of application. No need for premedication with dexamethasone let us appoint the drug in patients with comorbid conditions: severe arterial hypertension, diabetes, gastric and duodenal ulcers and others. High safety of nab-paclitaxel was approved in elderly patients as well.

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

For citation: Artamonova E.V. Albumin-bound paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 17–23.

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием, однако эволюция лекарственной терапии за последние 10–15 лет привела к существенному увеличению медианы продолжительности жизни больных как по данным многоцентровых рандомизированных исследований [1, 2], так и в реальной клинической практике [3].

Так, если еще несколько лет назад показатель 5-летней выживаемости при мРМЖ в общей популяции составлял 20% [4], то теперь, по данным Американского онкологического общества, 5 лет живут уже 27% пациенток [5]. Очевидно, что ключевую роль в этом процессе сыграли не только расширение терапевтических опций, но и оптимизация лечебных алгоритмов, позволяющая выбрать «наилучший

Рис. 1. Строение наб-паклитаксела.



Рис. 2. Механизм транспорта наб-паклитаксела [47, 49].

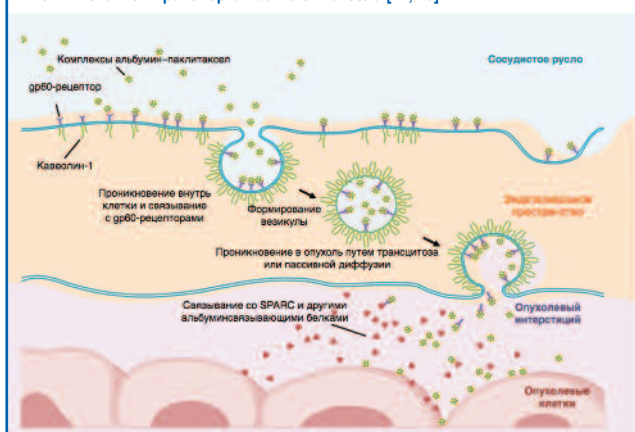
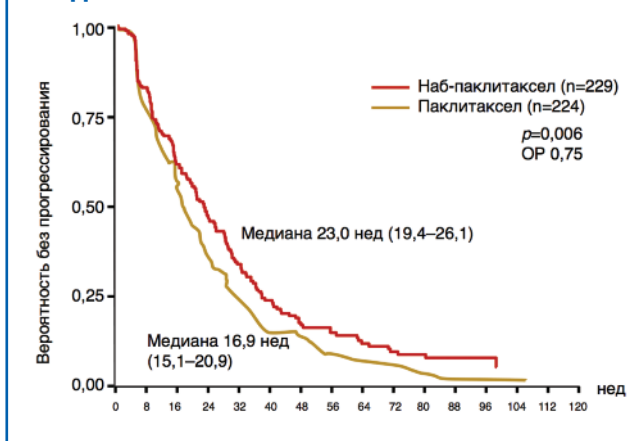


Рис. 3. Наб-паклитаксел vs обычный паклитаксел в терапии мРМЖ: ВДП болезни [3].



препарат для каждой пациентки в конкретной клинической ситуации».

Хорошо известно, что выбор варианта лечения определяется принадлежностью опухоли к тому или иному молекулярно-генетическому подтипу, а также клиническими особенностями течения самого заболевания. В соответствии с рекомендациями последней Европейской консенсусной конференции по лечению мРМЖ, прошедшей в Лиссабоне в ноябре 2015 г. [6], окончательное решение при назначении терапии должно основываться на оценке целого комплекса факторов, включая:

- статус гормональных рецепторов и HER2;
- результаты предшествующей терапии (эффективность/токсичность);
- безрецидивный интервал;
- объем опухоли (количество и локализацию опухолевых очагов);

- биологический возраст, общее состояние, сопутствующую патологию (включая дисфункцию внутренних органов);
- менопаузальный статус (при положительной по эстрогеновым рецепторам опухоли);
- 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.

Химиотерапия (ХТ) рекомендована для гормоннезависимого и гормонорефрактерного мРМЖ, поэтому подавляющее большинство пациенток будут получать ее на том или ином этапе развития своего заболевания. Кроме того, ХТ обеспечивает более высокую по сравнению с гормонотерапией частоту объективного ответа (ЧОО) и, следовательно, должна быть вариантом выбора при быстрой прогрессии, массивном поражении или симптомном течении опухолевого процесса. Если ранее основной целью лечения мРМЖ считалось только увеличение выживаемости, то в настоящее время к не менее важным показателям эффективности относят сдерживание прогрессии опухоли, увеличение продолжительности объективного ответа, уменьшение симптомов заболевания и улучшение (или поддержание) качества жизни. Таким образом, главным направлением развития современной ХТ мРМЖ является перевод болезни в хроническую форму с учетом не только продолжительности (то есть количества) жизни, но и ее качества [6].

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 ХТ мРМЖ.

Теоретические основы разработки и механизм действия наб-паклитаксела

Традиционные таксаны являются важнейшей опцией лечения мРМЖ, однако их применение сопряжено с целым рядом ограничений, связанных с токсичностью, необходимостью назначения премедикации для предотвращения реакций гиперчувствительности, а также с развитием резистентности. В основу идеи создания стабилизированного альбумином нанодисперсного паклитаксела (наб-паклитаксела) легли знания о механизмах развития резистентности опухоли к традиционным таксанам, которые входят в группу антимикротрубочковых агентов или «митотических ядов». Таксаны обратимо связываются с тубулином, димеры которого образуют микротрубочки – основной элемент цитоскелета, участвующий во многих клеточных процессах, включая митоз, цитокинез и везикулярный транспорт. Тубулин состоит из α - и β -субъединиц, таксаны взаимодействуют с β -субъединицей, стабилизируя гуанозиндифосфатсвязанную форму тубулина, что приводит к блоку деполимеризации и остановке митоза с последующим арестом клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки [7].

Важную роль в развитии таксанорезистентности играют белки семейства adenosinetriphosphate-binding cassette (ABC) [8]: Р-гликопротеин, кодируемый геном MDR1; белок множественной лекарственной устойчивости 1 (multidrug-resistant protein 1 – MRP1) и белок резистентности РМЖ (breastcancer-resistanceprotein – BRCP), кодируемый геном MXR [9, 10]. Основным членом семейства ABC – Р-гликопротеин – осуществляет аденозинтрифосфатзависимый транспорт токсических веществ, включая цитостатики и их метаболиты, через клеточную мембрану. Гиперэкспрессия Р-гликопротеина (или гена MDR1) приводит к усиленному выве-

Таблица 1. Наб-паклитаксел vs обычный паклитаксел в терапии мРМЖ: результаты рандомизированного исследования III фазы (эффективность)

	Наб-паклитаксел (n=229)	Паклитаксел (n=225)	p
Медиана ВДП (нед)			
Вся популяция	23,0 нед	16,9 нед	p=0,006
	OP 0,75		
1-я линия терапии	24,0	19,7	p>0,05
≥2-й линии терапии	20,9	16,1	p=0,02
ЧОО, %			
Вся популяция (95% доверительный интервал)	33% (27–39%)	19% (14–24%)	0,001
1-я линия терапии	42% (32–52%)	27% (18–36%)	0,029
≥2-й линии терапии	27% (19–34%)	13% (8–19%)	0,006
С висцеральными метастазами	34% (27–41%)	19% (13–24%)	0,002
До 65 лет	34% (28–41%)	19% (13–24%)	<0,001

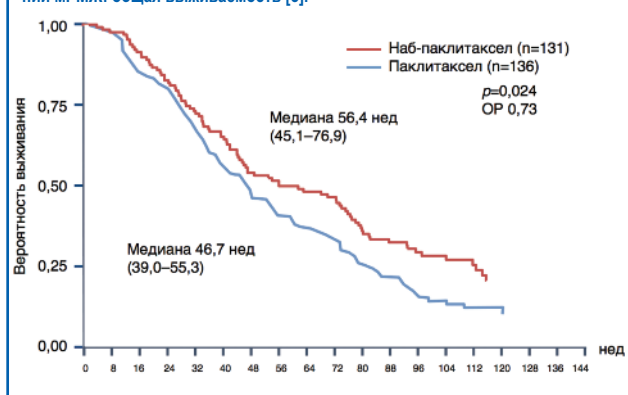
дению препаратов из клетки с помощью Р-гликопротеиновой помпы; это снижает концентрацию цитостатика в самой клетке и обеспечивает устойчивость ко многим препаратам, включая традиционные таксаны [11–13].

В отличие от простых молекул, наб-паклитаксел (Абраксан) характеризуется комплексным строением и представляет собой коллоидный раствор наночастиц, состоящих из молекул альбумина, каждая из которых связывает 6–7 молекул паклитаксела (рис. 1). Размер наночастиц нанодисперсного паклитаксела, стабилизированного альбумином, составляет около 130 нм, паклитаксел в их составе находится в некристаллическом (аморфном) состоянии. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином, приблизительный размер этих комплексов составляет 10 нм.

Альбумин регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, обеспечивая транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия в основном путем взаимодействия комплекса альбумин–цитостатик с 60 kDa гликопротеиновым рецептором (gp60), расположенным на эндотелиальной клеточной мембране. Это приводит к повышенной аккумуляции препарата в межклеточном пространстве, включая интерстиций опухоли [14]. Важную роль в этом процессе играет белок SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine – кислый секретируемый белок, богатый цистеином), секретируемый разными типами опухолей. Он связывается с комплексом альбумин–паклитаксел с последующим освобождением препарата непосредственно вблизи опухолевой клетки (рис. 2) [15–17].

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 [18]. В результате при одинаковой дозе и за одинаковый промежуток времени накопление паклитаксела в опухоли при применении препарата наб-паклитаксел было на 33% выше, чем при введении обычного паклитаксела [19, 20]. 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 мин) и отсутствие специальных требований к инфузионным системам, делают препарат чрезвычайно удобным для клинического применения.

В двух исследованиях II фазы наб-паклитаксел продемонстрировал высокую ЧОО (40% и 48% во всей популяции, 45% и 64% в 1-й линии), хорошую переносимость (нейропатия 3–4-й степени отмечена в 0% и 11% случаев) [21–23], после чего были проведены рандомизированные исследования III фазы по сравнению эффективности и переносимости наб-паклитаксела с другими таксанами в 1, 2-й и последующих линиях терапии мРМЖ.

Рис. 4. Наб-паклитаксел vs обычный паклитаксел во 2-й и более линии терапии мРМЖ: общая выживаемость [3].

Наб-паклитаксел в терапии мРМЖ

Предпочтительным вариантом выбора терапии мРМЖ является последовательное назначение цитостатиков в монорежимах, при этом в первую очередь решается вопрос о назначении таксана.

Наб-паклитаксел vs паклитаксел в терапии мРМЖ

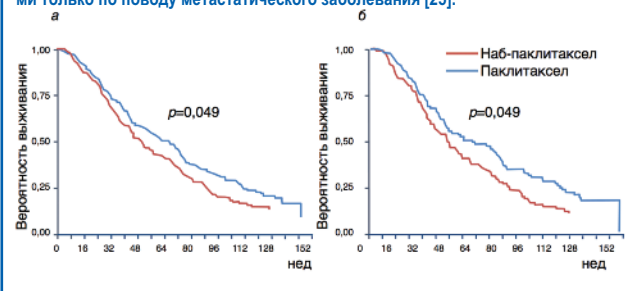
В международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы наб-паклитаксел в дозе 260 мг/м² 1 раз в 3 нед сравнили с обычным паклитакселом 175 мг/м² 1 раз в 3 нед в терапии местнораспространенного РМЖ или мРМЖ (n=460, лечение получили 454 человека) [24]. Пациентки не должны были получать паклитаксел или доцетаксел по поводу метастатической формы болезни, допускалось использование таксанов в адьюванте со временем до прогрессирования (ВДП) более 12 мес (отсутствие таксанорезистентности). Разрешалась предшествующая гормонотерапия или ХТ мРМЖ с использованием препаратов другого класса. Включались больные с ECOG 0–2, в пре- и постменопаузе, в подавляющем большинстве случаев отмечена значительная распространенность опухолевого процесса (76% имели более 3 зон поражения, 79% – висцеральные метастазы), ранее ХТ получали 86%, прогрессирование после 1-й линии лечения мРМЖ было отмечено у 59%. Конечными точками исследования были ВДП болезни (дизайн non-inferior, т.е. «не уступает по ВДП») и ЧОО.

Наб-паклитаксел превосходил стандартный паклитаксел по всем первичным конечным точкам, включая ВДП болезни и объективный ответ (табл. 1). Так, медиана ВДП во всей популяции составила 23,0 vs 16,9 нед соответственно (различия достоверны, отношение рисков – OP 0,75; p=0,006); см. табл. 1, рис. 3. Выигрыш от назначения наб-паклитаксела отмечен как в 1-й линии (медианы ВДП 24,0 vs 19,7 нед, p>0,05), так и во 2-й и более поздних линиях лечения (медианы ВДП 20,9 vs 16,1 нед, OP 0,73; p=0,02). ЧОО во всей популяции достигла 33% для наб-паклитаксела и 19% для

Таблица 2. Наб-паклитаксел vs обычный паклитаксел в терапии мРМЖ после антрациклинов: ретроспективный анализ результатов рандомизированного исследования III фазы

	ЧОО, %	ВДП, нед	ОВ, нед
Антрациклины применялись по поводу мРМЖ			
Наб-паклитаксел (n=115)	27,0	21,0	56,4
Обычный паклитаксел (n=130)	14,0	15,7	46,7
<i>p</i>	0,010	0,011	0,022
Антрациклины применялись в адъюванте и/или по поводу мРМЖ			
Наб-паклитаксел (n=176)	34,0	23,0	65,0
Обычный паклитаксел (n=175)	18,0	16,6	52,4
<i>p</i>	0,002	0,004	0,049

Рис. 5. Наб-паклитаксел vs обычный паклитаксел у пациенток с предшествующей терапией антрациклинами (общая выживаемость): а – предшествующая терапия антрациклинами в качестве адъювантной терапии и/или по поводу метастатического заболевания; б – предшествующая терапия антрациклинами только по поводу метастатического заболевания [25].



обычного паклитаксела (различия статистически достоверны, $p=0,001$). Превосходство наб-паклитаксела по ЧОО регистрировалось во всех подгруппах пациенток, включая больных, получающих ХТ 1-й линии (ЧОО 42% и 27% соответственно, $p=0,029$), 2-й и более линии (27% vs 13%, $p=0,006$), а также популяции с преимущественно висцеральными метастазами (34% vs 19%, $p=0,002$) и моложе 65 лет (34% vs 19%, $p<0,001$); см. табл. 1.

При оценке общей выживаемости (ОВ) отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ в группе наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом (медианы ОВ 65,0 нед vs 55,7 нед, ОР 0,90; $p=0,374$). В наиболее сложной для курации подгруппе предлеченных пациенток, ранее получивших более 1 линии лечения, выигрыш от назначения наб-паклитаксела в отношении увеличения продолжительности жизни был статистически достоверным [24]; медианы ОВ составили 56,4 нед для наб-паклитаксела vs 46,7 нед для обычного паклитаксела, снижение риска смерти достигло 27% (ОР 0,73; $p=0,024$); рис. 4.

Хорошо известно, что антрациклины являются основой ХТ РМЖ и широко используются в нео-/адъювантных программах, а также при метастатической форме болезни, поэтому эффективность различных препаратов таксанового ряда при прогрессировании РМЖ после антрациклинсодержащих схем является предметом особого интереса клиницистов. В проведенном исследовании антрациклин-предлеченными (в адъюванте 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 ЧОО, ВДП и продолжительность жизни больных мРМЖ с антрациклинами в анамнезе [25] (табл. 2, рис. 5).

Кроме того, при особенно агрессивном течении РМЖ с прогрессированием болезни непосредственно во время проведения адъювантной ХТ или в течение 6 мес после ее окончания наб-паклитаксел также продемонстрировал достоверные преимущества по ЧОО по сравнению со стандартным препаратом [15,5% (9,2–21,7%) vs 8,4% (3,8–21,9%); $p=0,003$] [26].

Показатели качества жизни существенно не различались в сравниваемых группах, несмотря на относительно более высокую дозу цитостатика при применении наб-паклитаксела. Кроме того, как и ожидалось, в группе наб-паклитаксела не было зарегистрировано реакций гиперчувствительности 3 и 4-й степени, хотя рутинная премедикация кортикостероидами и антигистаминными препаратами не применялась. Напротив, в группе стандартного паклитаксела, несмотря на проводимую стандартную премедикацию, общая частота реакций гиперчувствительности достигла 2%, включая и реакции 3-й степени тяжести. Кроме того, существенным преимуществом наб-паклитаксела оказалась достоверно более низкая частота нейтропении 4-й степени (9% vs 22%, $p<0,001$). Периферическая сенсорная нейропатия 3-й степени была в большей степени ассоциирована с наб-паклитакселом (10% vs 2%, $p<0,001$), что объясняется относительно более высокой дозой препарата, однако это нежелательное явление разрешалось в среднем к 22-му дню, что позволяло безопасно продолжать терапию. Наб-паклитаксел хорошо переносился пациентками старше 65 лет, частота нежелательных явлений в этой группе не возрастала.

Наб-паклитаксел vs доцетаксел в терапии мРМЖ

В рандомизированном исследовании II фазы наб-паклитаксел сравнивали с доцетакселом в 1-й линии ХТ мРМЖ. С учетом данных о высокой эффективности еженедельных введений стандартного паклитаксела [27] были изучены разные дозовые режимы наб-паклитаксела:

- наб-паклитаксел 300 мг/м² 1 раз в 3 нед (n=76);
- наб-паклитаксел 100 мг/м² в неделю 3 нед, 4-я – перерыв (n=76);
- наб-паклитаксел 150 мг/м² в неделю 3 нед, 4-я – перерыв (n=74);
- доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 нед (n=74).

Частота объективного эффекта по группам составила 46, 63, 74 и 39% соответственно, преимущества обоих еженедельных режимов над доцетакселом достоверны ($p=0,002$ и $p<0,001$), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 10,9, 7,5, 14,6 и 7,8 мес по группам соответственно (преимущество наб-паклитаксела в режиме 150 мг/м² 3/4 нед по сравнению с доцетакселом статистически достоверно, ОР 0,568; $p=0,012$). Наиболее интересные результаты получены при анализе ОВ: наб-паклитаксел в режиме 150 мг/м² 3/4 нед достоверно превосходил остальные режимы ($p=0,047$) и обеспечил прибавку в медиане ОВ по сравнению с доцетакселом + 7,2 мес (медианы ОВ по группам – 27,7, 22,2, 33,8 и 26,6 мес соответственно). Частота развития периферической сенсорной нейропатии 3-й степени достоверно не различалась (21, 9, 22 и 12%; $p=0,083$), случаев 4-й степени не зарегистрировано. В группе доцетаксела по сравнению с наб-паклитакселом значительно чаще отмечалась слабость 3-й степени (5, 0, 4 и 19%; $p<0,001$), нейтропения 4-й степени при назначении наб-паклитаксела встречалась редко (7, 5 и 9% соответственно), тогда как в группе доцетаксела ее частота достигла 75% ($p<0,001$ при сравнении наб-паклитаксел vs доцетаксел).

Таблица 3. Исследования наб-паклитаксела у больных мРМЖ после терапии таксанами (в адъюванте или по поводу метастатической формы болезни)

Автор	Число больных	Линия/режим	ЧОО	Медиана ВВП, мес	Медиана ОВ, мес	Нейротоксичность 3-й степени
J.Blum и соавт., 2007	181	2-я 100 мг/м ² в неделю 125 мг/м ² в неделю	14% 16% КРО после паклитаксела – 45% КРО после доцетаксела – 46%	3,0 3,5	9,1 9,2	8% 19%
R.Palumbo и соавт., 2015, 2016	52	2-я, 260 мг/м ² в 3 нед	48,1% (ПР 13,5%), КРО 77%	8,9	Недост.	14,3%
A.Fabi и соавт., 2015	42	≥2-й (2–5), 260 мг/м ² в 3 нед, 125 мг/м ² в неделю	23,8%	4,6	1-год ОВ 53,8%	12%

Примечание. ПР – полная регрессия, КРО – контроль роста опухоли (объективный ответ + стабилизация).

Объединенный анализ эффективности в группах неблагоприятного прогноза из двух рандомизированных исследований наб-паклитаксела (CA012 vs паклитаксел и CA024 vs доцетаксел)

Хорошо известно, что одними из наиболее важных факторов неблагоприятного прогноза течения мРМЖ являются раннее прогрессирование после окончания адъювантной ХТ и массивное поражение висцеральных органов. Для этих пациенток особенно важно назначить наиболее эффективный режим ХТ 1-й линии, так как шанса на вторую попытку в случае первой неудачи может и не представиться. Именно поэтому был проведен объединенный анализ эффективности различных таксанов в группах неблагоприятного прогноза, сформированных из пациенток, которые были включены в рандомизированные исследования CA012 и CA024 [29].

Наиболее интересные данные получены для больных с висцеральными метастазами. Первая линия терапии наб-паклитакселом была проведена в 74 случаях, ЧОО достигла 42%, что было достоверно выше, чем при назначении обычного паклитаксела (ЧОО 23%, $p=0,022$, $n=64$). В этой группе отмечена также тенденция к более высокой эффективности наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом по ВДП (медианы 5,6 мес vs 3,8 мес, $p=0,094$) и ОВ (15,1 мес vs 14,2 мес, $p=0,268$). Кроме того, в 1-й линии ХТ больных с висцеральными метастазами оба еженедельных режима применения наб-паклитаксела (100 мг/м² 3/4 нед, $n=60$ и 150 мг/м² 3/4 нед, $n=59$) достоверно превосходили обычный доцетаксел ($n=67$) 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 нед) продемонстрировала также значимые преимущества перед доцетакселом по ВДП (медианы 13,1 мес vs 7,8 мес, ОР 0,6; $p=0,019$) с тенденцией к увеличению ОВ (медианы 32,1 мес vs 21,4 мес).

Возможности применения наб-паклитаксела при таксан-предлеченном мРМЖ

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 для пациентов, которые изначально были к ним чувствительными. Обзор данных 7 исследований по повторному применению таксанов при мРМЖ показал, что доцетаксел может использоваться после паклитаксела и антрациклинов (эффективность 22%), паклитаксел со сменой режима введения на еженедельный может назначаться после стандартного паклитаксела или доцетаксела и антрациклинов, однако эта стратегия связана с достаточно высокой нейротоксичностью [30]. Альбуминсвязанный паклитаксел дает 15% эффектов после традиционных таксанов и антрациклинов, причем с меньшей нейротоксичностью по сравнению с повторным назначением обычных таксанов [30], и эта стратегия заслуживает более подробного обсуждения. Наб-паклитаксел после таксанов, примененных в адъюванте или в терапии мРМЖ, изучался в 3 однорукавных проспективных исследованиях [31–34], результаты представлены в табл. 3.

В первой работе два разных дозовых еженедельных режима наб-паклитаксела оценили у больных мРМЖ с прогрессированием после обычного паклитаксела, доцетаксела или обоих таксанов ($n=181$, медиана числа предшествующих режимов ХТ 3, разброс 0–14). При использовании большей дозы наб-паклитаксела (125 мг/м² в неделю) контроль роста опухоли после обычного паклитаксела составил 45%, после доцетаксела – 46% [31]. Интересные данные были получены в исследовании R.Palumbo и соавт. [32, 33]. Эффективность зарегистрированного 3-недельного режима введения наб-паклитаксела во 2-й линии лечения мРМЖ после обычных таксанов оказалась очень высокой: отмечено 48,1% объективных ответов (из них 13% полных регрессий), клиническая польза, включающая объективные ответы и стабилизации, выявлена в 77% случаев, причем у 19 пациенток длительность стабилизаций превысила 6 мес. Медиана ВВП достигла 8,9 мес, 1 год живы 53,8% пациенток (медиана ОВ пока не достигнута). Важной особенностью препарата оказалась быстрая достижения объективного ответа, максимальная глубина которого в 98% случаев отмечалась уже к 3-му курсу.

Таким образом, наб-паклитаксел продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, включая низкую частоту периферической полинейропатии 3-й степени, у больных мРМЖ с прогрессированием после обычных таксанов.

Наб-паклитаксел в режимах комбинированной терапии мРМЖ

При отсутствии таргетной терапии HER2+ подвариант мРМЖ отличается агрессивным течением, быстро приводящим к смерти пациентки, а основой лечения HER2+ мРМЖ является анти-HER2-терапия. Уже в первом же рандомизированном исследовании трастузумаба было доказано, что его добавление к режимам ХТ 1-й линии при HER2+ мРМЖ достоверно увеличивает все оцениваемые показатели, включая ВДП (медиана ВДП 7,4 мес vs 4,6 мес; $p<0,001$), ЧОО (50% vs 32%, $p<0,001$), его длительность (медиана 9,1 мес vs 6,1 мес; $p<0,001$), а также продолжительность жизни больных (медиана ОВ в группе ХТ + трастузумаб составила 25,1 мес, в группе ХТ – 20,3 мес; $p=0,001$) [35]. Особенности зарегистрированных нежелательных явлений (непереносимая кардиотоксичность при одновременном применении препарата с антрациклинами [36]) и результаты других многочисленных клинических исследований привели к тому, что стандартом 1-й линии лечения HER-2+ мРМЖ стал трастузумаб в комбинации с безантрациклиновыми режимами ХТ (в первую очередь с таксанами [37], эффективны также комбинации с винорельбином, гемцитабином, капецитабином [38–40]). Позже арсенал анти-HER2-препаратов расширился за счет лапатиниба, пертузумаба и трастузумаба эмтанзина [41].

Лучший терапевтический индекс наб-паклитаксела по сравнению с традиционными таксанами послужил основой для изучения препарата в комбинации с анти-HER2-стратегией. В исследование II фазы [42] включены 72 пациентки с мРМЖ, у 22 был HER2+ подвариант опухоли. Еженедельный режим введения наб-паклитаксела использован в качестве 1-й линии лечения, при HER2+ подварианте дополнительно вводили трастузумаб. ЧОО составила 38,1% в HER2- и 52,4% в HER2+ группе, медиана ВВП – 12,8 мес и 18,7 мес, медиана

Таблица 4. Наб-паклитаксел в режимах комбинированной терапии мРМЖ

Автор	Число больных	Режим	ОЭ, %	ВДП/ВБП	Медиана ОВ	Нейротоксичность >2-й степени
Комбинации с анти-HER2-терапией						
B.Mirtsching, 2011	72 (1-я)	Наб-паклитаксел, при HER2+ (n=22) – с трастузумабом	38,1, 52,4 – для HER2+	14,5 мес	–	2-я степень – 20%, 3-я степень – 6%
A.Conlin, 2010	33	Наб-паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб	62,5	16,6 мес		3-я степень – 13%, 4-я степень – 9%
Yardley, 2013	60	Наб-паклитаксел + лапатиниб 1–2-я линия	53	39,7 нед		
Комбинации с бевацизумабом						
A.Seidman, 2013	212 (оценены 208)	Бевацизумаб + наб-паклитаксел		мВДП	НД	Обратимая >50% во всех группах
		260 мг/м ² в 3 нед	45	8,0 мес		
		260 мг/м ² в 2 нед + КСФ (закрыт из-за токсичности)	41	5,8 мес		
		125 мг/м ² в неделю	46	9,0 мес		
Hamilton, 2013	34, трижды негативный РМЖ	Бевацизумаб + наб-паклитаксел 100 мг/м ² + карбоплатин AUC2 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	85	9,2 мес	–	3-я степень – 6%
Link, 2007	40	Бевацизумаб + наб-паклитаксел еженедельно	48,5	128 дней	НД	3-я степень – 2,5%
Комбинации с цитостатиками						
Roy, 2008	50 (1-я)	Наб-паклитаксел 125 мг/м ² + гемцитабин 1000 мг/м ² 1, 8-й дни каждые 3 нед	50	Медиана ВБП 7,9 мес	6 мес живы 92%	3–4-я степень – 54%
Sun, 2014	73 (1–2-я)	Наб-паклитаксел 125 мг/м ² 1, 8, 15-й дни + цисплатин 75 мг/м ² 1-й день каждые 4 нед	67,1, 80,6 – в 1-й линии	9,8 мес	26,9 мес	3-я степень – 26,6%

Примечание. КСФ – колониестимулирующий фактор; ОЭ – общая эффективность.

ОВ – 27,3 мес и 35,8 мес. Профиль токсичности соответствовал полученным ранее данным [42]. В другом многоцентровом исследовании II фазы 33 пациентки с HER2+ мРМЖ получали еженедельно трастузумаб + наб-паклитаксел 100 мг/м² + карбоплатин AUC2 в 1, 8 и 15-й дни (или AUC6 в 1-й день) каждые 28 дней. Режим продемонстрировал очень высокую непосредственную эффективность (ЧОО 62,5%, клиническая польза 81%) с медианой ВБП 16,6 мес; 4-я степень нейтропении отмечена у 9%, однако случай фебрильной нейтропении был единственным, частота периферической нейропатии 3 и 4-й степени составила 13% и 3% [43]. Результаты других исследований комбинаций с наб-паклитакселом при мРМЖ представлены в табл. 4.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что 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 тд.).

Наб-паклитаксел достоверно превосходит стандартный паклитаксел по ВБП болезни и ЧОО, выигрыш от его назначения не зависит от линии лечения и распространяется в том числе на подгруппу с поражением висцеральных органов, а также на пациенток моложе 65 лет. У больных, получавших лечение в качестве 2-й и более линии, а также с предшествующим применением антрациклинов наб-паклитаксел по сравнению с обычным паклитакселом достоверно увеличивает продолжительность жизни. При сравнении с доцетакселом наб-паклитаксел демонстрирует более благоприятный профиль токсичности в отношении нейтропении при сравнимой, а для некоторых подгрупп и более высокой эффективности как по ЧОО, так и по показателям выживаемости.

У таксан-предлеченных пациенток наб-паклитаксел также может рассматриваться в качестве варианта выбора, так как характеризуется высокой активностью и низкой частотой нежелательных явлений, включая периферическую полинейропатию. Показана возможность назначения препарата в комбинации с трастузумабом при HER2-позитивных опухолях.

Таким образом, наб-паклитаксел является важнейшим компонентом терапии мРМЖ и должен широко использоваться при данном заболевании.

Литература/References

1. Saad E, Katz A, Machado K, Buyse M. Post-Progression Survival (PPS) and Overall Survival (OS) According to Treatment Type in Contemporary Phase III Trials in Advanced Breast Cancer (ABC). SABCS 2009; Abstr 5116.
2. Gemari A, Conte PF, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer 2005; 104 (8): 1742–50.
3. Dawood SS et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving > 2 years increasing over time? ASCO 2013; abstr: 524; JCO 2013; V31 (15S; part 1): 12s.
4. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4891–8.
5. American Cancer Society Web site Cancer Facts & Figures, 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>
6. 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.
7. Jordan MA, Wilson F. Microtubules as a target for anti cancer drugs. Nat Rev Cancer 2004; 4: 253–65.

8. Giaccone G, Pinedo HM. Drug resistance. *Oncologist* 1996; 1: 82–7. <http://breast-cancer-research.com/pubmed/10387972>
9. Giat M, Biglia N, Sismondi P. Chemoresistance in breast tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 359–73.
10. Sparreboom A, Danesi R, Ando Y et al. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat* 2003; 6: 71–84.
11. Dumontet C, Sikic BI. Mechanisms of action of and resistance to anti-tubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1061–70.
12. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 917–31.
13. Mechtner E, Kyshtobayeva A, Zonis S et al. Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 389–98.
14. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol* 2008; 5 (Suppl. 8): 7–13.
15. Gardner ER, Dabut WL, Scripture CD et al. Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (13): 4200–5.
16. Hamad&Moghimi. Critical issues in site-specific targeting of solid tumors: the carrier, the tumour barriers and the bioavailable drug. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5: 205–19.
17. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: Implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokin* 2003; 42: 665–8.
18. Chen N, Brachmann C, Liu X et al. Albumin-bound nanoparticle (nab) paclitaxel exhibits enhanced paclitaxel tissue distribution and tumor penetration. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 699–712.
19. 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 (4): 1317–24.
20. Desai NP, Trieu V, Huang 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 (9): 899–909.
21. Hawkins M, Desai N, Soon-Shiong P. Rationale, preclinical support, and clinical proof-of-concept for formulating water-insoluble therapeutics as albumin-stabilized nanoparticles: experience with paclitaxel. Presented at AACR 2003; Poster 1189.
22. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol* 2008; 5 (Suppl. 8): 7–13.
23. Ibrahim NK, Deasi 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 (5): 1038–44.
24. Gradisbar 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.
25. 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 antibracycline. Presented at the 6th European Breast Cancer Conference. 15–19 April, 2008; Berlin, Germany (Abstract 569).
26. FDA: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021660s031lbl.pdf
27. Seidman A, Berry D, Cirrincione C et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for Trastuzumab normal MBC. *Proc ASCO* 2004 (*J Clin Oncol* 2004); 22: 6s (abstr 512).
28. Gradisbar 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. *Clin Breast Cancer Res* 2012; 12 (5): 313–21.
29. O'Shaughnessy J, Gradisbar WJ, Bbar 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: 829–37.
30. Krell J. What is the evidence for rechallenging with antibracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *JCO* 2009 (ASCO 2009); abstr. 1072.
31. Blum JL 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 (11): 850–6.
32. Palumbo R, Sottotetti F et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) as second-line chemotherapy in HER2-negative, taxane-pretreated metastatic breast cancer patients: prospective evaluation of activity, safety, and quality of life. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2189–99.
33. Palumbo R, Sottotetti F et al. Targeted chemotherapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in metastatic breast cancer: which benefit for which patients? *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8 (3): 209–29.
34. Fabi A et al. Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane-pretreated patients. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6177–83.
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 334: 783–92.
36. Keeffe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592–600.
37. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1215–21.
38. Cortazar P, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008); 26 (15S): Abstr. 1013.
39. Peacock NW, Infante JR, Yardley DA et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc. ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008); 26 (49S): Abstr. 1032.
40. Kasb J, Barlow WE, Albain KS et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2-positive stage IV breast cancer. *Proc. ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008); 26 (49S): Abstr. 1033.
41. Mustacchi G, Biganzoli L, Pronzato P et al. HER2-positive metastatic breast cancer: a changing scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 78–87.
42. 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.
43. Conlin A, Seidman A, 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.
44. Desai et al. SABCS. 2004; Abstract 1071.
45. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J Control Release*. 2008; 132 (3): 171–83.
46. Peters TJR. Serum Albumin. *Adv Protein Chem* 1985; 37: 161–245.
47. Desai N. NabTM technology: a drug delivery platform utilizing endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. *Drug Delivery Report*. 2007/2008; 16th Edition: 37–41.
48. Paal K et al. High affinity binding of paclitaxel to human serum albumin. *Eur J Biochem* 2001; 268 (7): 2187–91.
49. Elsadek B, Kratz F. Impact of albumin on drug delivery – new applications on the horizon. *J Control Release* 2012; 157 (1): 4–28.

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина».
E-mail: artamonovae@mail.ru