

Л.Г. ЖУКОВА¹, д.м.н., профессор, К.С. БАРДОВСКАЯ², Е.В. ЛУБЕННИКОВА², И.Р. СУСЛОВА³¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва³ ГБУЗ «Онкологический диспансер №4 Департамента здравоохранения г. Москвы»

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПРЕДЛЕЧЕННЫМ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОМБИНАЦИЕЙ ЦИСПЛАТИНА И НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Молекулярно-биологические особенности трижды негативного рака молочной железы (ТН РМЖ) определяют ограниченные возможности системной терапии и, как следствие, более агрессивное течение болезни. Среди химиопрепаратов, используемых в терапии РМЖ, таксаны являются одними из наиболее эффективных. Особая форма паклитаксела – наб-паклитаксел – позволяет получить объективный и, что особенно важно у предлеченных больных, субъективный эффект, при этом препарат имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо управляемую токсичность.

В статье представлен обзор литературы о перспективах применения наб-паклитаксела при РМЖ, особенно при его трижды негативном варианте, а также приведено описание клинического случая терапии комбинацией цисплатина и наб-паклитаксела у молодой больной с BRCA-1-ассоциированным ТН РМЖ.

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

L.G. ZHUKOVA¹, K.S. BARDOVSKAYA², E.V. LUBENNIKOVA², I.R. SUSLOVA³¹ Loginov Moscow Clinical Research Center of the Moscow Department of Health² Blokhin Russian Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow³ Oncology Centre No. 4 of the Moscow Department of Health

THE PROSPECTS FOR CISPLATIN AND NAB-PACLITAXEL COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH PRE-TREATED TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.

Molecular and biological features of triple negative breast cancer (TN BC) determine the limited possibilities of systemic therapy and, as a consequence, the more aggressive course of the disease. Taxanes are one of the most effective chemotherapies used in breast cancer therapy. The special form of paclitaxel - nab-paclitaxel - makes it possible to obtain an objective and a subjective effect, which is especially important in the pre-treated patients. In addition, the drug has a favourable safety profile and a well-controlled toxicity.

The article contains a review of the literature on the prospects for the use of nab-paclitaxel in breast cancer, especially in its triple negative version, and a description of the clinical case of therapy with a combination of cisplatin and nab-paclitaxel in a young patient with BRCA-1-associated TN breast cancer.

Keywords: triple negative breast cancer, taxanes, nab-paclitaxel.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин, которая занимает лидирующее место в структуре заболеваемости (21% среди всех злокачественных новообразований) и смертности от онкологических заболеваний (16%) [1]. В России отмечается тенденция к увеличению заболеваемости РМЖ: в 2006 г. этот диагноз был поставлен 50 292 пациенткам, а в 2016 г. – 68 547, среднегодовой темп прироста заболеваемости составлял 2,8% [1].

Современные принципы лечения РМЖ основываются прежде всего на молекулярно-биологических характеристиках опухоли. В зависимости от экспрессии в опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, а также пролиферативной активности опухоли, определяемой по уровню экспрессии Ki-67, выделены следующие подтипы РМЖ: люминальный А, люминальный В (HER2-отрица-

тельный и HER2-положительный), HER2-положительный нелюминальный и тройной негативный (ТН РМЖ) [2].

При тройном негативном подтипе опухолевые клетки не экспрессируют рецепторы ни эстрогенов, ни прогестерона, ни HER2, что не позволяет использовать эндокринотерапию и таргетную анти-HER2-терапию. Данные особенности и определяют специфику течения болезни и терапии больных ТН РМЖ. Как правило, на момент постановки диагноза трижды негативные опухоли обладают большим размером и более высокой степенью злокачественности, чем при РМЖ других подтипов. ТН РМЖ ассоциирован с более ранним прогрессированием и развитием преимущественно висцеральных метастазов [3]. Как следствие, ТН РМЖ обладает относительно плохим прогнозом в сравнении с другими подтипами [4]. По этой причине как никогда актуальным становится поиск новых возможных режимов и препаратов, способных уменьшить

размеры опухоли на предоперационном этапе, обеспечить эрадикацию микрометастазов на послеоперационном этапе и продлить жизнь, а также улучшить качество жизни у больных с отдаленными метастазами РМЖ.

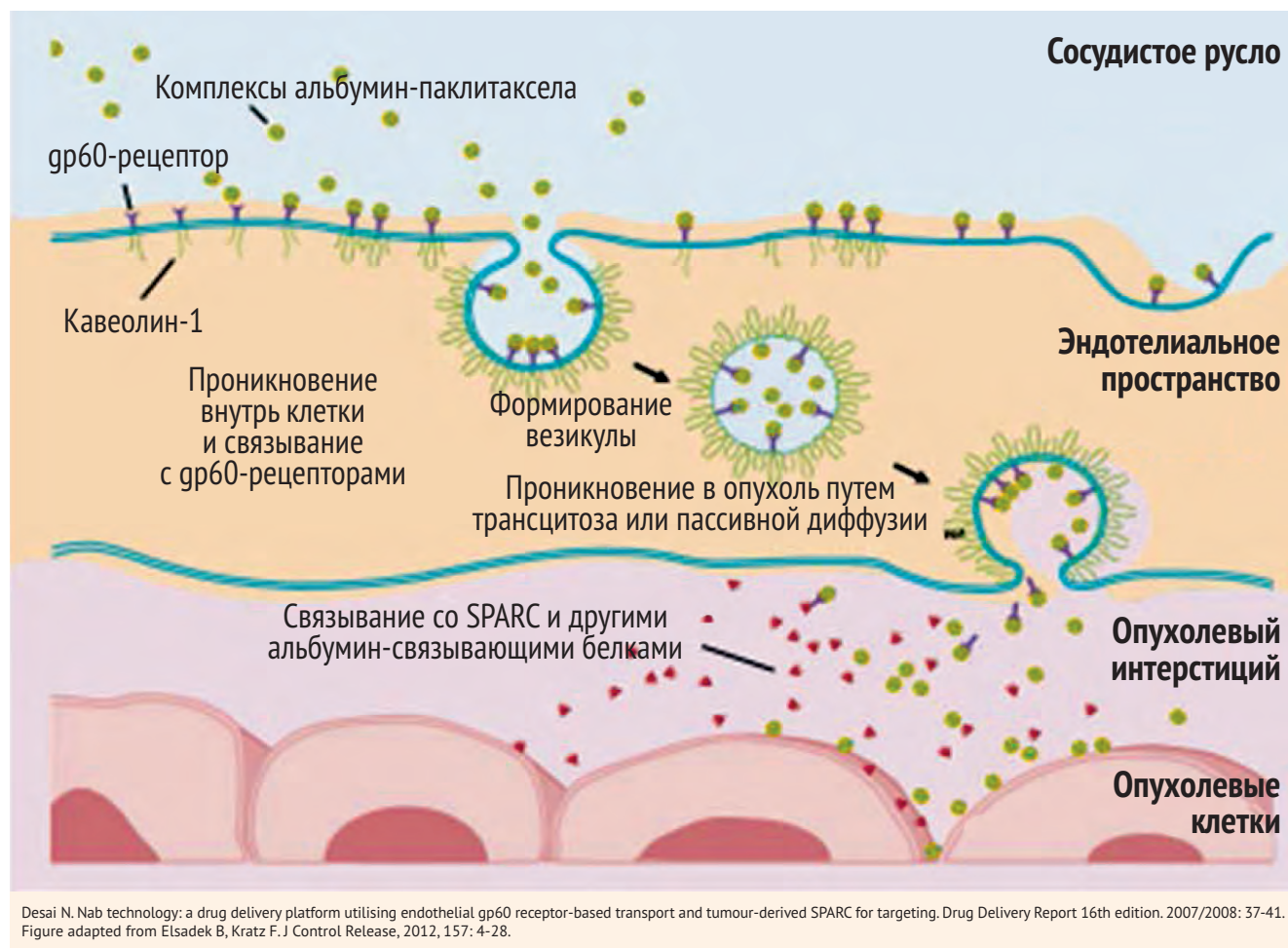
ТН РМЖ чаще встречается у молодых женщин (моложе 50 лет). В 10% случаев при этом подтипе опухоли у пациенток определяют герминальные мутации в гене BRCA1. BRCA1 является геном-супрессором, его функция заключается в своевременной репарации ДНК и поддержании стабильности генетического аппарата клеток. При мутации в данном гене происходит нарушение механизма репарации ДНК, что приводит к неконтролируемому делению опухолевой клетки. Показано, что лечение производными платины больных с BRCA-1-ассоциированным РМЖ, особенно с тройным негативным подтипом, наиболее эффективно [5].

Современная противоопухолевая терапия РМЖ располагает значительным количеством препаратов, каждый из которых обладает уникальным механизмом действия. К наиболее часто используемым группам препаратов в терапии РМЖ относятся таксаны – доцетаксел и паклитаксел [6]. Эти препараты являются ключевыми как на неoadъювантном, так и на адъювантном этапе лечения. К сожалению, применение таксанов часто ограничива-

ется рядом нежелательных явлений: периферической сенсорной полинейропатией, миелосупрессией, мукозитами, аллергическими реакциями и т.д. С точки зрения практикующего врача, таксаны необходимо применять с определенной премедикацией, причем для доцетаксела и паклитаксела она будет разной: доцетаксел требует заблаговременного и отсроченного назначения дексаметазона, а паклитаксел – H2-блокаторов, дифенгидрамина и дексаметазона.

Безопасной и удобной для практического применения лекарственной формой паклитаксела является наб-паклитаксел (Абраксан), при которой действующий цитостатик – паклитаксел – находится в нанодисперсном состоянии, стабилизированном альбумином. Данная форма паклитаксела повышает эффективность доставки противоопухолевого агента непосредственно в клетку и, как следствие, увеличение концентрации паклитаксела внутри клетки. Наб-паклитаксел селективно связывается с рецепторами альбумина, например с gp60, на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к активации кавеолина-1 и запускает процесс формирования везикул для инициации эндотелиального транцитоза (рис. 1) [7]. В предклинических моделях было показано, что при одинаковой дозе и за одинаковый промежуток времени

Рисунок 1. Доставка наб-паклитаксела в опухолевую клетку через альбумин-связывающие белки [9]



накопление наб-паклитаксела в опухоли на 33% выше по сравнению со стандартным паклитакселом [8].

Подобная аффинность наб-паклитаксела к опухолевым клеткам снижает частоту нежелательных явлений, а также риск аллергических реакций в сравнении со стандартной формой паклитаксела. Как известно, паклитаксел является гидрофобным соединением, и именно поэтому в качестве растворителя используют вещество на основе этанола и касторового масла (Кремафор), что и приводит к развитию паклитаксел-ассоциированной гиперчувствительности. Наб-паклитаксел является лекарственной формой паклитаксела без растворителя [10].

На сегодняшний день наб-паклитаксел одобрен FDA в качестве препарата первой линии для лечения метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином, местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в комбинации с карбоплатином, а также в качестве терапии второй и последующих линий при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) у больных, рефрактерных к стандартной антрациклин-содержащей химиотерапии или имеющих противопоказания к ее проведению, а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии [11]. В Российской Федерации препарат разрешен к применению только при раке молочной железы и аденокарциноме поджелудочной железы [12].

НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на то что FDA пока не одобрило наб-паклитаксел для использования в неоадъювантной терапии, в крупном рандомизированном исследовании третьей фазы GeparSepto (Untch et al.) было доказано, что препарат высокоэффективен и имеет право на существование как часть неоадъювантной химиотерапии в режимах, содержащих таксаны и антрациклины при раннем РМЖ [13]. В данном исследовании пациентки получали терапию таксанами до использования антрациклин-содержащей комбинации. Достижение полной морфологической регрессии достоверно чаще зафиксировано в группе наб-паклитаксела у 233 (38%) из 606 в сравнении с группой классического паклитаксела – 174 (29%) из 600, ОР-1,53, 95% ДИ 1,20–1,95, $p = 0,00065$. Важным показателем при проведении неоадъювантной терапии также является достижение клинического ответа. Так, объективный ответ (частичная и полная регрессия опухоли) отмечен в 81,7% случаев в группе наб-паклитаксела, что позволило выполнить органосохраняющие операции у 615 больных (69,5%). Подгрупповой анализ показал, что пациентки с трижды негативным подтипом рака молочной железы имеют наибольший выигрыш от назначения наб-паклитаксела в неоадъювантном режиме, частота ПМР у этих больных составила 48% против 26% при терапии классическим паклитакселом ($p = 0,00020$). В 2017 году, на симпозиуме в Сан-Антонио, доложены обновленные результаты исследования на медиане наблюдения 49

месяцев. Показатели 4-летней безрецидивной выживаемости значимо различались в пользу применения наб-паклитаксела: 83,5% против 76,2% в контрольной группе (ОР-0,69, 95% ДИ 0,54–0,89, $p = 0,0044$). Отмечена также тенденция к улучшению показателей общей выживаемости в группе наб-паклитаксела, хотя различия не достигли статистической значимости: 4-летняя ОВ составила 89,6% и 87,0% соответственно (ОР-0,83, 95% ДИ 0,59–1,17) [14]. Результаты исследования GeparSepto дают возможность замены стандартной формы паклитаксела на наб-паклитаксел в неоадъювантной терапии РМЖ, особенно у больных с ТН РМЖ.

В исследовании III фазы ETNA [15] не получено достоверных различий в эффективности применения наб-паклитаксела и стандартной формы паклитаксела в неоадъювантных режимах (22,5% против 18,6% соответственно, ОР-0,77; 95% ДИ 0,52–1,13; $P = 0,19$). Однако еще раз продемонстрировано, что наилучший выигрыш в достижении полной морфологической регрессии имеют больные ТН РМЖ: 41,3% против 8,2% при люминальном-В подтипе в группе терапии наб-паклитакселом.

Результаты этих работ легли в основу большого числа исследований второй фазы по изучению различных вариантов наб-паклитаксел-содержащих режимов неоадъювантной терапии именно у больных с ТН РМЖ [16].

Gluz et al. сравнили в исследовании II фазы WSG-ADAPT-TN неоадъювантные режимы наб-паклитаксел + карбоплатин и наб-паклитаксел + гемцитабин [19]. Выбор препаратов для комбинации с наб-паклитакселом обусловлен данными об эффективности гемцитабина и препаратов платины при терапии ТН РМЖ, особенно в комбинации с таксанами [17, 18]. Было показано, что использование наб-паклитаксела с препаратом платины привело к большей частоте достижения полной морфологической регрессии опухоли по сравнению с его использованием в комбинации с гемцитабином: 45,9 и 28,7% соответственно ($p = 0,002$) [19].

ПРИМЕНЕНИЕ НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ

Основанием для включения препарата в список противоопухолевых средств, применяемых при мРМЖ, стало рандомизированное международное исследование III фазы CA012-0, включившее 460 больных метастатическим РМЖ. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа ($n = 229$) получала наб-паклитаксел 260 мг/м² каждые 3 недели, вторая ($n = 225$) – стандартный паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели [20]. Важно отметить, 86% больных ранее получали химиотерапию в анамнезе по поводу РМЖ. До включения в исследование 59% пациентов уже успели получить одну и более линии химиотерапии по поводу метастатической болезни, более половины из них с включением антрациклинов.

В качестве первичной конечной точки исследования была принята частота объективного ответа (ЧОО), которая оценивалась по таргетным очагам после 5, 9 и 15 недель лечения. Достоверно чаще объективный ответ достигался

в группе терапии наб-паклитакселом – 33% против 19% при стандартном паклитакселе $p = 0,001$. Именно эти данные позволили сделать вывод, что наб-паклитаксел превосходит стандартный паклитаксел по ЧОО. При оценке времени до прогрессирования в общей группе больных также отмечено достоверное преимущество наб-паклитаксела: 5,4 мес. против 3,9 мес. соответственно ($OR=0,75$; $p = 0,006$).

Анализ результатов исследования показал как для общей популяции, так и для различных подгрупп, что больные, имевшие полный или частичный ответ при лечении наб-паклитакселом, жили дольше, чем те, у которых объективного ответа достичь не удалось. Несмотря на то что эти данные не приводят однозначного доказательства корреляции между ЧОО и ОВ при лечении наб-паклитакселом, они помогут принять правильное решение при выборе варианта лечения для пациентов, у которых отмечен объективный ответ на терапию наб-паклитакселом: либо продолжить его далее, либо сменить режим химиотерапии [21].

Наб-паклитаксел (Абраксан) характеризуется приемлемым профилем токсичности (табл.). При применении наб-паклитаксела нейтропения 3–4-й степени развивалась в 1,5 раза реже ($p = 0,001$), чем при введении стандартного паклитаксела. Развитие сенсорной нейропатии 3–4-й степени отмечалось в 5 раз чаще (10% против 2%, $p = 0,001$), это могло быть обусловлено более высокими дозами применения препарата 260 мг/м² против стандартного паклитаксела в дозе 175 мг/м². Тем не менее симптомы ассоциированной с лечением наб-паклитакселом нейропатии быстро регрессировали (медиана – 22 дня), что позволяло продолжить терапию.

На сегодняшний день существуют два возможных режима введения наб-паклитаксела: каждые 3 недели по 260 мг/м² (зарегистрирован на территории РФ) либо

4-недельный цикл, при котором наб-паклитаксел используется в дозе 125 мг/м² только в дни 1, 8 и 15 (используется в международных рекомендациях NCCN). Согласно результатам проспективного мультицентрового исследования, проведенного Bernardo с соавт., оба режима являются равноэффективными как по уровню ЧОО, так и по времени до прогрессирования заболевания [22].

Еще одним вариантом лечения пациенток с мРМЖ и тройным негативным подтипом является комбинация цисплатина и наб-паклитаксела. В проспективном исследовании 2-й фазы, проведенном в Китае, оценена эффективность и безопасность еженедельного применения наб-паклитаксела в комбинации с цисплатином. Всего в данном исследовании приняли участие 73 пациентки. Наб-паклитаксел применялся в дни 1, 8, 15 в дозе 125 мг/м², а цисплатин в дозе 75 мг/м² в день 1 каждого 4-недельного курса, при отсутствии признаков прогрессирования болезни или непереносимой токсичности терапия продолжалась до 6 курсов. Результаты представляются оптимистичными: ЧОО составила 67,1%, причем для пациенток, получавших терапию в качестве 1-й линии, ЧОО составила 80,6%. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 9,8 мес., а у пациенток, получавших терапию в качестве 1-й линии, – 11,7 мес. [23].

Высокая эффективность комбинации наб-паклитаксела с карбоплатином в первой линии терапии метастатического ТН РМЖ подтверждена результатами недавно опубликованного исследования II/III фазы tnAcity. Больные ($n = 191$) были рандомизированы в 3 исследовательские группы для проведения лечения в режимах: наб-паклитаксел 125 мг/м² + карбоплатин АUC-2, наб-паклитаксел 125 мг/м² + гемцитабин 1000 мг/м² и гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин АUC-2 в дни 1, 8, 3-недельного цикла. Частота объективных ответов в группах составила 64, 56 и 50% соответственно. Наилучшие показатели времени до прогрессирования достигнуты на фоне терапии в режиме наб-паклитаксел + карбоплатин. Так, медиана ВДП в данной группе составила 8,3 мес., что достоверно выше, чем в других группах: 5,5 мес. для группы терапии наб-паклитаксел + гемцитабин ($OR=0,59$, $p = 0,02$) и 6,0 мес. для группы терапии гемцитабин + карбоплатин ($OR=0,58$, $p = 0,02$). Показатели общей выживаемости были также выше в группе наб-паклитаксела с карбоплатином, однако статистически значимой разницы не достигнуто [24].

Таким образом, использование наб-паклитаксела может обеспечить новые подходы к лечению пациенток с мРМЖ, даже сильно предлеченных.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА У ПАЦИЕНТКИ С BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РМЖ

Пациентка Г. 1973 года рождения в июле 2015 г. самостоятельно обнаружила узловое образование в правой молочной железе. При обследовании диагностирован и морфологически верифицирован рак молочной

Таблица. Частота развития нежелательных явлений 3-й и 4-й степени в исследовании CA012-0

Нежелательное явление	Наб-паклитаксел		Паклитаксел		p
	3-я степень	4-я степень	3-я степень	4-я степень	
Нейтропения	25%	9%	32%	22%	<0,001
Фебрильная нейтропения	<1%	<1%	<1%	0	0,491
Анемия	<1%	1%	0	<1%	0,279
Тромбоцитопения	<1%	0	<1%	0	0,290
Реакции гиперчувствительности	0	0	2%	0	0,150
Сенсорная полинейропатия	10%	0	2%	0	<0,001
Отеки	0	0	<1%	0	0,851
Рвота	3%	<1%	1%	0	0,022

Абраксан®

паклитаксел + альбумин

ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ

АБРАКСАН® (наб-паклитаксел)
значимо увеличивает общую
выживаемость пациентов
с метастатическим раком молочной
железы во второй и последующих
линиях терапии по сравнению
со стандартным паклитакселом¹

Препарат Абраксан® обеспечивает улучшение следующих показателей в сравнении со стандартным паклитакселом^{1,2*}:

- ✓ медиана общей выживаемости увеличивается на **2,2 мес.***;
- ✓ снижение риска смерти на **27%**;
- ✓ медиана времени до прогрессирования увеличивается на **1,2 мес.****;
- ✓ частота общего ответа увеличивается **в 2 раза*****;
- ✓ накопление активного вещества в опухоли на **33% выше**.



Данные представлены для популяции пациентов, получивших 1 и более линий терапии мРМЖ до начала лечения препаратом Абраксан®. * Медиана общей выживаемости составила 13,1 мес. против 10,9 мес. в группе паклитаксела [ОР 0,73; р = 0,024]. ** Медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес. против 3,7 мес. в группе паклитаксела [ОР 0,71; р = 0,01]. *** Частота общего ответа составила 27% против 13% в группе паклитаксела [р = 0,006]. ОР – отношение рисков. 1. Gradishar W. et al. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7794–7803. 2. Desai N., Trieu V., Yao W. et al. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 1317–1324.

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 мес. 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 > 5 x ВГН или АСТ > 10 x 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 более чем 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 тканей:* артралгия, миалгия. *Прочие:* зноб, 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 тканей:* боль в конечностях, артралгия, миалгия. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела, повышение активности АЛТ. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* alopecia, кожная сыпь. **Прочие:** обезвоживание, снижение аппетита, гипокальемия, 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 (требует регулярный контроль картины периферической крови). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Абраксан®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-009047/10 от 23.08.2017.

Производитель: Фрезениус Каби США, LLC, США, Абраксис БиоСайенс LLC, США. Выпускающий контроль качества: Абраксис БиоСайенс LLC, США.
Претензии потребителей направлять по адресу в России: Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорейшн», 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.



© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорейшн».
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21,
2-й этаж, B1 Four Winds Plaza.
Тел.: +7 (495) 777-65-55

SARU.ABX.18.02.0210

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

железы T2N1M0. С учетом молодого возраста пациентки, а также отягощенного семейного анамнеза (у матери – рак молочной железы) был выполнен поиск наиболее распространенных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK2, при котором выявлена мутация 5382insc в гене BRCA1. Учитывая резектабельность опухоли, на первом этапе в августе 2015 г. была выполнена подкожная радикальная мастэктомия справа, а также профилактическая подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией. При морфологическом исследовании установлено, что опухоль представляла собой инвазивный протоковый рак 3-й степени злокачественности. При ИГХ-исследовании экспрессии рецепторов прогестерона, эстрогенов и амплификации HER2 не выявлено, Ki-67 составил 97%.

В качестве адъювантной терапии пациентке проведено 4 курса в стандартном режиме АС, планировалось проведение 4 введений доцетаксела на фоне подавления функции яичников агонистами ГНПГ. Однако уже после 2-го цикла доцетакселом пациентка отметила гиперемию кожи в области послеоперационного шва справа, выполнена биопсия, по результатам гистологического исследования подтвержден рецидив ТН РМЖ. В качестве первой линии химиотерапии больная получила 8 введений в режиме паклитаксел 60 мг/м² + карбоплатин АUC2 еженедельно. Из клинически значимых осложнений отмечалась тромбоцитопения 2–3-й степени, в связи с чем было принято решение о замене карбоплатина на цисплатин. Проведено еще 4 введения с цисплатином по 25 мг/м². Отмечено уменьшение площади и интенсивности гиперемии кожи, и в июне 2016 г. пациентке было выполнено иссечение местного рецидива с одномоментной установкой экспандера, и далее до декабря 2016 г. проводилась терапия капецитабином по 2000 мг/м² внутрь в дни 1–14 каждые 3 недели.

В декабре 2016 г. у пациентки вновь отмечена гиперемия кожи в области правой молочной железы, появление плотных узелков. При гистологическом исследовании – метастазы рака молочной железы. Было принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии на область передней грудной стенки до СОД 60 Гр, а также зоны

лимфооттока. Была начата химиотерапия в режиме гемцитабин 800 мг/м² в дни 1 и 8 + цисплатин 60 мг/м² в день 1 каждые 3–4 недели. Всего было проведено 5 подобных циклов с максимальным эффектом – стабилизацией. Из клинически значимых осложнений – тромбоцитопения 2-й степени, в связи с чем пациентка регулярно получала преднизолон. В процессе химиотерапии была добавлена золедроновая кислота в связи с развившимся остеопорозом. В мае 2017 г. отмечен дальнейший рост внутрикожных метастазов.

Была предпринята попытка применения эрибулина в сочетании с бевацизумабом, однако внутрикожные очаги продолжали расти, и режим химиотерапии был изменен на доксорубицин + винорельбин, антиангиогенная терапия бевацизумабом была продолжена. Но уже через месяц отмечено дальнейшее прогрессирование в виде увеличения площади поражения и количества внутрикожных очагов. Режим терапии изменен на доксорубицин + карбоплатин. Однако при контрольном осмотре через месяц лечения отмечено появление новых внутрикожных очагов, распространившихся на верхнюю половину брюшной стенки справа, правую верхнюю конечность, и частичный распад уже имеющихся.

С целью поиска новых возможностей лечения была выполнена биопсия образований кожи, при ИГХ-исследовании выявлена экспрессия в ядрах клеток опухоли молочной железы рецепторов андрогенов: PS (1%, 26) + PI (+, 1 балл) = 3 балла. Учитывая дальнейшую отрицательную динамику, а также существующие литературные данные об эффективности антиандрогенной терапии в отдельных случаях лечения ТН РМЖ [25], в июле 2017 г. был начат прием эверолимуса и бикалутамида, продолжено применение гозерелина с целью угнетения функции яичников. На фоне проводимой терапии метастатическое поражение распространилось на кожу левой половины грудной стенки, в правую подмышечную и подлопаточную области, больная стала отмечать нарастающие в динамике боли, потребовавшие применения наркотических анальгетиков, усилился распад внутрикожных очагов, состояние больной ухудшалось, ECOG статус приблизился к 3.

Принимая во внимание ранее отмечавшийся клинический эффект на фоне терапии таксанами в сочетании с препаратами платины, в августе 2017 г. было решено начать химиотерапию в режиме цисплатин 75 мг/м² + наб-паклитаксел 200 мг/м² каждые 3 недели. Из нежелательных явлений многократно регистрировалась нейтропения 3–4-й степени, длительно не разрешавшаяся тромбоцитопения 3-й степени. При дополнительном исследовании на наличие антитромбоцитарных антител был получен положительный результат, что свидетельствовало об аутоиммунном характере тромбоцитопении. После

Рисунок 2. Внутрикожные метастазы после завершения химиотерапии наб-паклитакселом и цисплатином



совместного консилиума с врачами-гематологами назначен ромиплостим для восстановления уровня тромбоцитов. Дозы химиопрепаратов были редуцированы и вводились в следующем режиме: цисплатин 25 мг/м² в дни 1, 8 и 15 и наб-паклитаксел – 200 мг в день 1, 100 мг в дни 8 и 15, цикл повторялся каждые 4 недели. Из нежелательных явлений отмечалась нейтропения 3-й степени, анемия 1-й степени, а также преходящее повышение уровня креатинина 1-й степени.

Терапия в данном режиме проводилась до февраля 2018 г., максимальным достигнутым эффектом лечения стала стабилизация с объективным улучшением самочувствия пациентки, уменьшением болевого синдрома. В феврале 2018 г. отмечен дальнейший рост числа внутрикожных очагов (рис. 2), появились жалобы на головокружение, головные боли. При МРТ головного мозга выявлено множественное метастатическое поражение всего головного мозга. На фоне терапии глюкокортикостероидами пациентке проведено облучение всего головного мозга.

С марта 2018 г. пациентке проводится терапия олапарибом в дозе 600 мг/сут внутрь. Согласно литературным данным, олапариб обеспечивает более длительную выживаемость без прогрессирования (на 2,8 месяца) и снижение относительного риска смерти на 42% в сравнении с

химиотерапией по выбору врача (капецитабин, эрибулин или винорельбин) у больных мРМЖ [26]. Из клинически значимых осложнений отмечалась стойкая тромбоцитопения 4-й степени, не корригируемая ромиплостимом, и нарастающая анемия, в связи с чем доза олапариба редуцирована до 400 мг/сут. Однако в мае 2018 г. вновь отмечено прогрессирование болезни и усиление болевого синдрома в области опухолевого поражения кожи. Одновременно с местным прогрессированием болезни было отмечено снижение уровня гемоглобина до 46 нг/мл, потребовавшее проведения гемотрансфузий. Терапия олапарибом была прервана.

Представленный клинический случай демонстрирует, что, несмотря на агрессивное течение тройного негативного рака молочной железы, комбинация наб-паклитаксела и цисплатина позволила получить стабилизацию болезни на протяжении 6 месяцев, в течение которых отмечался и субъективный эффект в виде снижения болевого синдрома, обусловленного опухолевым поражением кожи и подлежащих структур передней стенки грудной клетки.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с./ Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Medical Research Cancer Institute, a branch of National Medical Research Radiology Institute of the Ministry of Health of Russia. 2018. 250 p.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747–52.
- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1879–87.
- Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl. 6): vi7–vi12.
- Alba E, Chacon JL, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 487–493.
- Conlin AK, Seidman AD. Taxanes in breast cancer: an update. *Curr Oncol Rep*, 2007, 9: 22–30.
- John TA, Vogel SM, Tiruppathi C, et al. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284(1): L187–96.
- Desai N. Nab technology: a drug delivery platform utilising endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. Drug Delivery Report 16th edition. 2007/2008: 37–41.
- Schettini F, Giuliano M, et al. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: Rationale, clinical data and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2016 Nov, 50: 129–141.
- Sen S, Kato S, Agarwal R, et al. Phase I study of nab-paclitaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced cancers. *Br J Cancer*, 2018, Apr 26.
- FDA. ABRAXANE! for Injectible Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound). 2007. Available from: www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2008/021660s0131b1.pdf.
- Инструкция к медицинскому применению препарата Абраксан: ЛСР-009047/10-230817./ Patient Information Leaflet for Abraxan: LSR-009047/10-230817.
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto–GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(Issue 3): 345–356.
- Schneeweiss A. SABCS 2017.
- Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018 Mar 1, 4(3): 302–308.
- Ueno NT, Mamounas EP. Neoadjuvant nab-paclitaxel in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 156: 427–440.
- Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of Neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 28(7): 1145–1153.
- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24): 3950–3957.
- Gluz O, Nitz U, et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel1Carboplatin vs Nab-Paclitaxel1-Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6): dxj258.
- 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.
- Ciruelos E, Christian Jackisch. paclitaxel (Abraxane) in women with aggressive metastatic breast cancer Expert Rev. *Anticancer Ther*, 2014, 14(5): 511–521.
- Bernardo A, Palumbo R, Pedersini R, et al. Nab-Paclitaxel in Advanced HER2-negative Breast Cancer Patients: Efficacy and Safety Beyond Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, 2017 Oct, 17(6): 433–440.
- Sun S, Tang L, Zhang J, et al. Cisplatin improves antitumor activity of weekly nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9: 1443–1452.
- Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel Plus Carboplatin or Gemcitabine vs Gemcitabine Plus Carboplatin as First-Line Treatment for Patients With Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: Results From the tnAcity Trial. Downloaded from <https://academic.oup.com/annonc/advance-article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdy201/5033593>.
- Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2016, 8(4): 305–308.
- Robson M, Seock-Ah Im, Senkus E. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017, 377: 523–533.