

Е.И. БОРИСОВА, С.Л. ГУТОВ, Г.В. ВЫШИНСКАЯ, Н.В. ДОБРОВА, М.Е. АБРАМОВ

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

НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В статье рассмотрено применение наб-паклитаксела в лечении метастатического рака молочной железы. Ряд исследований показали его высокую эффективность и приемлемую токсичность в сравнении с традиционными таксанами. Низкая частота реакций гиперчувствительности позволяет применять наб-паклитаксел у больных, имевших реакции при введении традиционных таксанов и при наличии противопоказаний к премедикации кортикостероидами. Отсутствие перекрестной резистентности делает возможным назначение наб-паклитаксела больным, имевшим прогрессирование на фоне паклитаксела и доцетаксела. Приведены случаи эффективного применения препарата из собственной практики.

Ключевые слова: наб-паклитаксел, рак молочной железы, химиотерапия.

E.I. BORISOVA, S.P. GUTOV, G.V. VYSHINSKAYA, N.V. DOBROVA

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution H.H. of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NAB-PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: CLINICAL TRIAL DATA AND FIRST-HAND EXPERIENCE

The article considers the place of nab-paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. A number of studies have shown high efficacy and acceptable toxicity in comparison with traditional taxanes. The low frequency of hypersensitivity reactions allows the use of nab-paclitaxel in patients who had reactions with the introduction of traditional taxanes and in the presence of contraindications to corticosteroids premedication. The absence of cross-resistance makes possible to prescribe nab-paclitaxel in patients who had progression on treatment with paclitaxel and docetaxel. The cases of effective use of the drug from our own practice are presented.

Keywords: nab-paclitaxel, breast cancer, chemotherapy.

Рак молочной железы (РМЖ) остается основной причиной женской смертности от онкологических болезней в мире. У 40% женщин с местно-распространенным РМЖ возникают отдаленные метастазы [1]. Метастатический РМЖ (мРМЖ) – хронически текущее заболевание, и химиотерапия, наряду с эндокринотерапией, остается одним из основных методов его лечения.

Препараты из группы таксанов включены в стандарты адъювантного и неоадъювантного лечения РМЖ и являются наиболее эффективными препаратами при лечении больных, имевших прогрессирование после антрациклинотерапии или противопоказания к антрациклинам. Повторное назначение таксанов часто остается эффективным методом и после их применения в адъюванте или при позитивном ответе в предшествующем лечении.

Стандартом применения традиционных таксанов является еженедельное введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² или доцетаксела 75–100 мг/м² каждые 3 недели [2]. Недостаток традиционных таксанов – необходимость наличия в лекарственной форме растворителя, что обусловлено гидрофобностью их молекулы (кремофор в паклитакселе и полисорбат-80 в доцетакселе). Растворитель сам по себе усиливает токсичность (реакции гиперчувствительности, нейротоксичность, дополнительная миелосупрессия), приводит к необходимости приема кортикостероидов, назначение которых нежелательно при ряде сопутствующих заболеваний (сахарном диабете, язве желудка и 12-перстной кишки, тяжелой гипертонической болезни и др.), он может также ухудшать способность препарата, циркулирующего в крови, преодоле-

вать эндотелиальный барьер и накапливаться в опухоли, что уменьшает противоопухолевый эффект и увеличивает риск системной токсичности. В наб-паклитакселе проблема решена оптимальным способом: паклитаксел связан с человеческим альбумином, который является природным носителем гидрофобных молекул в нашем организме (гормонов, витаминов и т. д.). Проникновение комплекса альбумина и препарата в интерстиций опухоли через эндотелий облегчается альбумин-связывающей активностью так называемого SPARC-протеина, гиперэкспрессия которого отмечается во многих типах опухолей, включая рак молочной железы (причем высокая экспрессия SPARC в опухоли ассоциируется с плохим прогнозом). В результате – улучшение фармакокинетических показателей и отсутствие необходимости назначения премедикации [3].

В исследованиях I фазы [4–6] изучили фармакокинетику и профиль токсичности режимов еженедельного введения и введений 1 раз в 3 недели; рекомендованные дозы – от 100 до 150 мг/м² при еженедельном введении (в зависимости от предшествующего лечения) и 300 мг/м² (впоследствии снижена до 260 мг) при введении 1 раз в 3 недели. Премедикация перед введением не рекомендована в связи с отсутствием в подавляющем большинстве случаев реакций гиперчувствительности. Продемонстрирована дозозависимая противоопухолевая активность, при этом достигнута значительно более высокая максимально переносимая доза в сравнении с традиционным введением паклитаксела.

В двух наиболее представительных исследованиях проведено прямое сравнение наб-паклитаксела с традиционными таксанами – паклитакселом и доцетакселом.

В исследовании III фазы, включавшем 460 женщин с мРМЖ, ранее не получавших таксаны (3/4 больных получили антрациклины, в т. ч. в адъювантном режиме; более половины получили как минимум 1 линию терапии по поводу мРМЖ), сравнивалась эффективность терапии наб-паклитакселом 260 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели без премедикации и терапии кремофор-содержащим паклитакселом 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели со стандартной премедикацией кортикостероидами и антигистаминными препаратами [7]. При лечении наб-паклитакселом установлено статистически значимое повышение объективного ответа (33% vs. 19%, $p = 0,001$; в первой линии 42% vs. 27%), более высокая выживаемость без прогрессирования (23 vs. 16,9 нед., $p = 0,006$), отмечена тенденция увеличения общей выживаемости в его пользу (65,0 vs. 55,7 нед., $p = 0,046$). Что касается важнейших показателей спектра токсичности, то нейтропения 4-й степени была реже при применении альбумин-связанного паклитаксела в сравнении со стандартным (9% vs. 22%), фебрильная нейтропения в обеих группах – менее 2%. Несмотря на отсутствие премедикации при введении наб-паклитаксела, реакции гиперчувствительности 1–2-й степени отмечены у <1% больных, не отмечено выраженных реакций, в то же время при введении кремофор-содержащего паклитаксела на фоне стандартной премедикации у 2% больных были реакции гиперчувствительности, в том числе у 5 больных – реакции гиперчувствительности 3-й степени.

Нейротоксичность отмечалась чаще при введении наб-паклитаксела, что вполне ожидаемо с учетом более высокой дозы паклитаксела, полученной пациентами: 10% (24 больных) vs. 2% (5 больных) имели 3-ю степень периферической сенсорной полинейропатии. В то же время при прерывании лечения нейротоксичность наб-паклитаксела, в отличие от таковой у стандартного паклитаксела, быстро регрессировала (медиана длительности регрессии до 1–2-й степени – 22 дня), таким образом, кратковременный перерыв в лечении с последующим снижением дозы позволил нивелировать это осложнение. К 28-му дню после выявления 3-й степени полинейропатии число пациентов, у которых сохранялась исходная (3-я) степень полинейропатии, было одинаковым в обеих группах лечения: 4 больных, получавших наб-паклитаксел, и 4 – получавших традиционный паклитаксел.

В другом крупном исследовании II фазы, опубликованном J. Gradishar с соавт. в 2007 г., 300 пациентов в первой линии лечения мРМЖ получили химиотерапию в одном из 4 вариантов: (а) наб-паклитаксел 300 мг/м² 1 раз в 3 недели, (б) наб-паклитаксел еженедельно – по 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 4 недели или (в) по 150 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 4 недели и (г) доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели [8].

Недостаток традиционных таксанов – необходимость наличия в лекарственной форме растворителя, что обусловлено гидрофобностью их молекулы (кремофор в паклитакселе и полисорбат-80 в доцетакселе)

Результаты лечения (по данным независимого пересмотра) представлены в *таблице*. Отмечена тенденция к более высокой частоте объективного эффекта и контроля болезни при еженедельных режимах наб-паклитаксела в сравнении с доцетакселом и наб-паклитакселом, вводимым 1 раз в 3 недели; однако статистически эта разница была недостоверна. Риск прогрессирования заболевания был достоверно ниже при введении наб-паклитаксела 1 раз в 3 недели и еженедельном введении 150 мг/м² наб-паклитаксела в сравнении с доцетакселом, при этом статистически значимой разницы при сравнении еженедельных инфузий наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м² и доцетаксела не отмечено; риск прогрессирования также снижался при применении более высокой еженедельной дозы наб-паклитаксела в сравнении с дозой 100 мг/м². Лечение доцетакселом осложнялось токсичностью 3–4-й степени значимо чаще, чем при терапии наб-паклитакселом, вне зависимости от варианта его введения; значимо чаще отмечалась нейтропения 3–4-й степени, фебрильная нейтропения отмечена у 1% больных в трех группах наб-паклитаксела и у 8% больных, получавших доцетаксел. Периферическая полинейропатия всех степеней встречалась с одинаковой частотой при лечении наб-паклитакселом и доцетакселом; 3-я степень полинейропатии чаще отмечалась при введении наб-паклитаксела 1 раз в 3 недели и при еженедельном введении наб-паклитаксела в высокой дозе (150 мг/м²). И здесь опять следует отметить преимущество наб-паклитаксела по срокам регрессии периферической полинейропатии в

Таблица. Эффективность химиотерапии наб-паклитакселом в 3 дозовых режимах в сравнении с доцетакселом в первой линии лечения мРМЖ

| Режим | Наб-паклитаксел 300 мг/м ² каждые 3 недели | Наб-паклитаксел 100 мг/м ² еженедельно | Наб-паклитаксел 150 мг/м ² еженедельно | Доцетаксел 100 мг/м ² каждые 3 недели |
|-------------------|--|--|--|---|
| ПР + ЧР, % | 37 | 45 | 49 | 35 |
| ПР + ЧР + СЗ, % | 68 | 75 | 80 | 58 |
| Медиана ВБП, мес. | 11,0 | 12,8 | 12,9 | 7,5 |

ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

сравнении с доцетакселом: медиана времени до улучшения составила 16 дней в группе (а), 22 дня в группе (б), 23 дня в группе (в) и 41 день в группе доцетаксела (г).

Результаты этих исследований позволяют позиционировать наб-паклитаксел как высокоэффективный препарат первой линии химиотерапии мРМЖ с приемлемым спектром токсичности и как полноценную альтернативу традиционному применению паклитаксела и доцетаксела.

При прерывании лечения нейротоксичность наб-паклитаксела, в отличие от таковой у стандартного паклитаксела, быстро регрессировала (медиана длительности регрессии до 1–2-й степени – 22 дня), таким образом, кратковременный перерыв в лечении с последующим снижением дозы позволил нивелировать это осложнение

Изучаются комбинации наб-паклитаксела с другими препаратами; получены результаты и остаются открытыми целый ряд исследований II фазы, в которых препарат применяется в комбинациях с гемцитабином, капецитабином, изучаются комбинации с таргетными препаратами при HER2-позитивном РМЖ (трастузумабом, лапатинибом), а также бевацизумабом. Казалось бы, логично применять наб-паклитаксел с препаратами, комбинация которых с традиционными таксанами к настоящему времени хорошо изучена. Однако здесь не все так просто – необходим точный подбор режима применения препарата и более подробные исследования. Характерным примером такого исследования может служить рандомизированное исследование III фазы CALGB 40502/NCCTG N063H – сравнение еженедельного паклитаксела с еженедельным наб-паклитакселом или иксабепилоном в комбинации с бевацизумабом в первой линии химиотерапии рецидивирующего или метастатического РМЖ [9]. Набор в группу лечения с иксабепилоном был досрочно закрыт в связи с низкой эффективностью по данным промежуточного анализа. Сравнение проводилось между группами, получавшими паклитаксел + бевацизумаб (267 больных) и наб-паклитаксел + бевацизумаб (275 больных). Однако при оценке редукции доз было отмечено, что к началу 2-го цикла лечения доза наб-паклитаксела была снижена у 31% больных, к 3-му курсу снижение составило 45% (в сравнении, соответственно, с 9% и 15% в группе стандартного паклитаксела), и только 28% больных получали полную дозу паклитаксела к началу 5-го цикла в сравнении с 76% больных, получавших полную дозу стандартного паклитаксела в цикле 5. Очевидно, требовалась более тщательная подготовка к началу исследования с подбором адекватных доз наб-паклитаксела. Тем не менее в исследовании не получено статистически достоверной разницы по опухолевому ответу (38% vs. 34%, ОР, 0,84, $p = 0,33$), выживаемости без прогрессирования (11 vs. 9,3 мес., ОР 1,2, 95% ДИ 1,00–1,45, $p = 0,054$) и общей выживаемости (26,5 vs. 23,5 мес. ОР 1,17, 95% ДИ 0,92–1,47, $p = 0,20$) в группах стандартного паклитаксела и наб-паклитаксела.

В качестве сравнения: в приведенном выше исследовании J. Gradishar с соавт. 2005 г. [7], где сравнивали наб-паклитаксел и паклитаксел, в исследуемых группах 94% и 96% больных получили 90% планируемых в соответствии с протоколом доз, т.е. редукции препаратов были чрезвычайно редкими.

Трижды негативный РМЖ характеризуется агрессивным течением. Достижения в области его лечения пока недостаточны, и, естественно, продолжают поиски оптимальных подходов к его терапии.

Хотя настоящая статья посвящена в основном лечению мРМЖ, интерес представляют результаты рандомизированного исследования III фазы GeparSepto-GBG 69, в котором более 1200 больных РМЖ получили неоадьювантную химиотерапию наб-паклитакселом 150 мг/м² с последующим переходом на 125 мг/м² еженедельно или стандартным паклитакселом 80 мг/м² еженедельно, всего 12 введений с последующей стандартной химиотерапией эпирубицином и циклофосфаном, 4 курса. HER2-позитивные больные получали также трастузумаб и пертузумаб. У больных, получавших наб-паклитаксел, полная патологическая регрессия отмечалась достоверно чаще (38% vs. 29%, ОШ 1,53, 95% ДИ 1,20–1,95, $p = 0,00065$). Следует отметить, что при исследовании по подтипам РМЖ еще большее преимущество наб-паклитаксела отмечено при трижды негативном РМЖ (48% vs. 26%). Частота побочных эффектов (>3 степени) была чаще при лечении наб-паклитакселом – 26% vs. 21%, $p = 0,057$ [10].

Данные этого неоадьювантного исследования, а также более высокая эффективность наб-паклитаксела в подгруппе трижды негативного РМЖ в упомянутом выше исследовании CALGB 40502/NCCTG N063H и ряд небольших позитивных исследований по применению наб-паклитаксела при данном подтипе [11] позволяют ожидать интересных результатов от идущих в настоящее время исследовательских работ в этой области.

Для иллюстрации лечебной эффективности самостоятельного применения наб-паклитаксела приводим собственные наблюдения. В нашей практике был отмечен пример высокой эффективности лечения наб-паклитакселом больной трижды негативным мРМЖ:

Больная А., 57 лет. Выявлен рак правой молочной железы T3N1M0. При гистологическом исследовании – рак неспецифического типа, 2-й степени злокачественности, рецептор-отрицательный, HER-2/неу отрицательный. Выполнена радикальная мастэктомия с послеоперационной химиотерапией в режиме «циклофосфан + доксорубицин», всего 6 курсов.

Через 3 года после операции выявлено метастатическое поражение надключичных лимфоузлов справа, лимфоузлов средостения, печени. Получена цитологическая верификация (при пункции надключичного лимфоузла). Опухолевая природа поражения надключичного лимфоузла подтверждена при цитологическом исследовании.

В качестве первой линии проведена химиотерапия наб-паклитакселом 260 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут каждые 3 недели без премедикации.

Лечение осложнялось: нейтропенией 3-й степени, возникавшей на 8-й день курса и не сопровождавшейся инфекционными осложнениями; преходящими мышечно-суставными болями 1-й степени после введения препарата, преходящей слабостью 1-й степени, а также сенсорной полинейропатией. Последняя впервые была отмечена после 2-го курса, 1-й степени выраженности, имела преходящий характер. После 7-го курса степень выраженности сенсорной полинейропатии выросла до 2-й степени, что послужило причиной увеличения интервала между курсами химиотерапии. Регрессия полинейропатии до 1-й степени была зафиксирована через 28 дней после ее установления. Дальнейшее лечение было продолжено в сниженной дозе наб-паклитакселом (220 мг/м²).

При контрольной КТ после 3-го курса отмечена частичная регрессия, после 6-го курса – эффект нарастал, регрессия измеряемых проявлений болезни по RECIST 1.1 составила 65%. На *рисунке* представлено уменьшение размера метастаза в печени с 4,8 см до 1,2 см.

Лечение прекращено после 10 курсов в связи с отказом пациентки. Продолжалось наблюдение до прогрессирования. После прогрессирования получила несколько линий химиотерапии с включением доцетаксела, капецитабина, винорелбина, гемцитабина.

Таким образом, у больной с тройным негативным раком молочной железы с поражением надключичных лимфоузлов справа, лимфоузлов средостения и печени выживаемость без прогрессирования после 1-й линии лечения метастатической болезни наб-паклитакселом составила 18 мес., длительность эффекта – 16 мес. Токсичность на фоне лечения наб-паклитакселом была приемлемой, отмеченная в ходе лечения полинейропатия 2-й степени быстро регрессировала и позволила продолжить запланированное лечение, а также не лимитировала проведение последующих линий лечения длительностью 24 месяца. Общая выживаемость составила 42 мес.

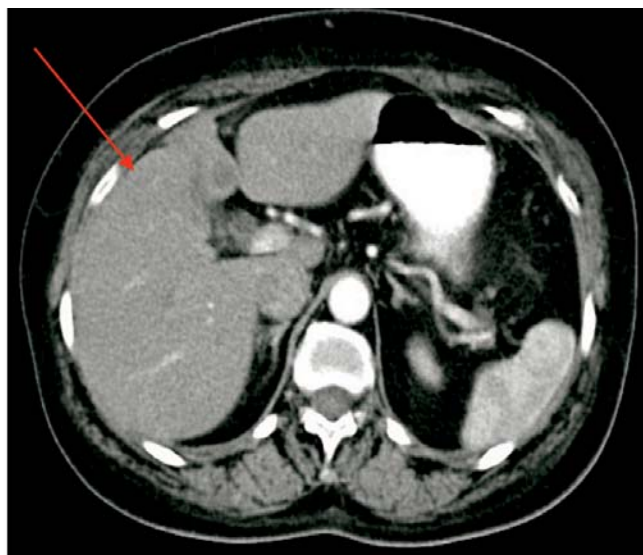
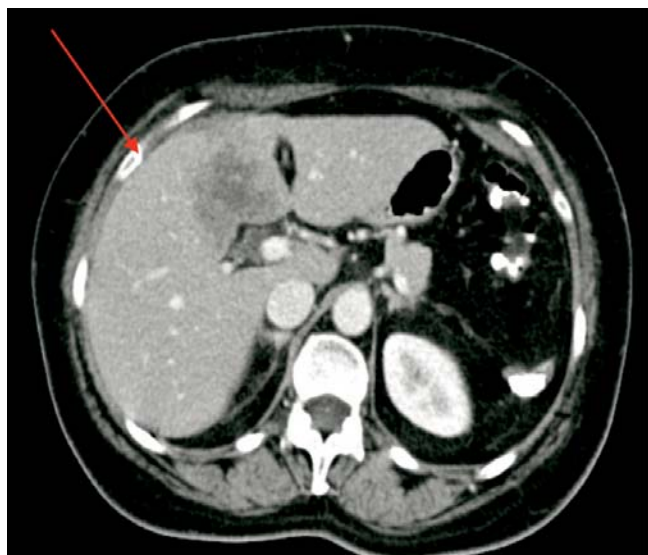
В современной клинической практике активно используется подход, когда повторно назначается лечение таксанами (реиндукция) с учетом предшествующей эффективности и переносимости. Эти возможности еще больше расширяются с учетом отсутствия перекрестной резистентности между традиционными таксанами и наб-паклитакселом. Следует отметить, что еще в исследовании I фазы был получен эффект при применении наб-паклитаксела у пациента, имевшего прогрессирование на паклитакселе [5]. В исследовании II фазы Blum с соавт. [12] включили 181 больную мРМЖ, имевшую прогрессирование болезни на фоне лечения традиционными таксанами, – это было либо прогрессирование на фоне лечения метастатической болезни таксанами, либо в течение 12 месяцев после адъювантного применения таксанов. Пациенты получили в среднем 3 (от 0 до 14) линии предшествующей терапии, включая паклитаксел, доцетаксел или оба препарата. Больные получали наб-паклитаксел в дозе 100 или 125 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса. У больных, получивших наб-паклитаксел в дозе 125 мг/м², достигнут контроль болезни в 45% случаев (объективный эффект – 16%), медиана ВБП составила 3,5 мес., общая выживаемость – 9,2 мес.

В обзоре Palumbo с соавт. [13] приводится целый ряд более мелких исследований, включавших от 14 до 52 больных, в которых контроль болезни, в зависимости от количества предшествующих линий терапии, достигал 78%.

Рациональность изменения варианта лекарственной формы таксана представлена описанием эффективности применения наб-паклитаксела у больной, имевшей прогрессирование на фоне химиотерапии паклитакселом.

Больная Р., 52 года, поступила по поводу местнораспространенного рака молочной железы T2N1M0, люминальный В-подтип (опухоль слабо положительна по РЭ, отрицательна по HER2, Ki-67 = 30%). На первом этапе в клинике по месту жительства была выполнена радикальная мастэктомия с последующим адъювантным лечением – 6 курсов

Рисунок. Регрессия метастаза в печени у больной А. на фоне лечения наб-паклитакселом



химиотерапии доксорубицином и циклофосфаном и гормонотерапией тамоксифеном в течение 3 лет. Через 3 года после операции отмечено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легких, лимфоузлах средостения, костях. В качестве первой линии получила 8 курсов паклитаксела в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 недели. После 4-го курса зафиксирована частичная регрессия, однако через 1 месяц после 8-го курса выявлено прогрессирование болезни в виде роста отдельных очагов в легких и появление новых очагов. Далее больной было проведено 3 линии химиотерапии – капецитабин, эрибулин, гемцитабин + винорелбин, а также 2 линии гормонотерапии – летрозол и фазлодекс. Таким образом, к моменту принятия решения о назначении наб-паклитаксела больная получила 4 линии химиотерапии и 2 линии гормонотерапии по поводу мРМЖ, а также антрациклины на этапе адъювантного лечения. Была предпринята попытка терапии наб-паклитакселем в дозе 125 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса. Токсичность лечения была умеренной (нейтропения 2–3-й степени без инфекционных осложнений, сенсорная полинейропатия 1-й степени). Эффект лечения – стабилизация заболевания, сохранявшаяся в течение 8 месяцев. Последнее представляется более чем хорошим результатом с учетом предлеченности больной.

Таким образом, наб-паклитаксел представляется многообещающим препаратом, уникальная структура которого делает его незаменимым в ряде случаев. Препарат не вызывает реакций гиперчувствительности и может быть применен у больных, имевших реакцию гиперчувствительности на введение стандартных таксанов. Отсутствие премедикации не только делает введение препарата удобным, но и позволяет использовать его у больных, у которых применение стероидов представляет дополнительный риск (больные с сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезнью и т. д.). Следует отметить описанный благоприятный профиль безопасности препарата, в том числе у пожилых больных (старше 65 лет). Отсутствие перекрестной резистентности с традиционными таксанами позволяет назначить препарат даже при раннем прогрессировании после адъювантного лечения или на фоне лечения метастатической болезни стандартными таксанами. Необходимо учитывать высокую эффективность препарата у больных с агрессивными формами заболевания (трижды негативный РМЖ, висцеральное поражение).



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИИПЦ, 2018, 116 с./ The state of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Moscow. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2018, 116 p. /
2. Jones S, Erban J, Overmoyer B, Budd G, Hutchins L, Lower E et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5542–5551.
3. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol*, 2008, 5(suppl 8): 7–13.
4. Ibrahim N, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault R, Rivera E et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a cremophorfree, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 1038–1044.
5. Nyman D, Campbell K, Hersh E, Long K, Richardson K, Trieu V et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced non-hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7785–7793.
6. Gardner E, Dahut W, Scripture C, Jones J, Aragon-Ching J, Desai N et al. Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 4200–4205.
7. Gradishar W, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P 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: 7794–7803.
8. Gradishar W, Krasnojn D, Cheporov S, Makhson A, Manikhas G, Clawson A 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: 3611–3619.
9. Rugo H, Barry W, Moreno-Aspitia A, Lyss A and Cirincione C. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as firstline chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2361–2369.
10. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, 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 Mar, 17(3): 345–56.
11. Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J, Marcom P, Rocha G, Welch R et al. Nab-paclitaxel/bevacizumab/ carboplatin chemotherapy in first-line triple negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13: 413–420.
12. Blum J, Savin M, Edelman G, Pippen J, Robert N, Geister B 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: 850–856.
13. Palumbo R, Sottotetti F, Bernardo A. 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): 209–229.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Борисова Елена Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Гуторов Сергей Львович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Вышинская Галина Владимировна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Доброва Наталья Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Абрамов Михаил Евгеньевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва