

Мицеллярный паклитаксел в лечении больных с опухолями женской репродуктивной системы

А.Г. Кедрова¹, С.Э. Красильников², Д.А. Астахов¹, В.В. Косый¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»;

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;

Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плахотного, 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Введение. Лечение больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы в запущенной стадии является трудной проблемой онкогинекологии. Наиболее распространенная схема лечения таких пациенток — паклитаксел 135–175 мг/м² + карбоплатин АУС 5–6 или цисплатин 75 мг/м². Ограничением длительного применения данной схемы лечения является тяжелая переносимость терапии: невропатии, аллергические реакции, нефропатия и другие побочные проявления. Новая мицеллярная форма паклитаксела продемонстрировала лучшую переносимость по сравнению с обычным паклитакселом и с учетом повышения безопасной эффективной дозы до 250 мг/м² должна обеспечивать значительное преимущество в эффективности и выживаемости без прогрессирования. Применение нового паклитаксела, свободного от кремофора EL, актуально при сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях (например, при сахарном диабете, неврологическом дефиците), у пожилых пациенток и у больных с аллергическими реакциями, а также иногда в тех случаях, когда необходимо избежать применения дополнительных стероидов.

Цель исследования — обобщить опыт применения новой формы паклитаксела у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы с сопутствующей патологией.

Материалы и методы. В статье изложен мировой и собственный опыт применения мицеллярного паклитаксела, который вводили в дозе 200–250 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждый 21-й день в течение 3–6 циклов, у пациенток с солидными злокачественными опухолями женской репродуктивной системы.

Результаты. Полимерная мицеллярная композиция паклитаксела, не содержащая кремофор EL, может применяться в более высоких лечебных дозах с меньшим риском развития реакций гиперчувствительности и периферической нейротоксичности. Усталость и невропатия были наиболее частыми дозозависимыми побочными эффектами препарата. Новых видов токсичности, неизвестных для паклитаксела, не наблюдалось.

Выводы. Возможность введения мицеллярного паклитаксела без премедикации стероидами или в минимальной дозе* делает его привлекательным объектом для дальнейших исследований в сочетании с новыми таргетными препаратами и иммунотерапией.

Ключевые слова: паклитаксел, рак яичников, мицеллярный паклитаксел

Для цитирования: Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Астахов Д.А., Косый В.В. Мицеллярный паклитаксел в лечении больных с опухолями женской репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(3):37–43.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-37-43

Micellar paclitaxel in the treatment of patients with tumors of the female reproductive system

A.G. Kedrova¹, S.E. Krasilnikov², D.A. Astakhov¹, V.V. Kosy¹

¹Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

²Novosibirsk State Regional Clinical Oncologic Dispensary; 2 Plakhotniy St., Novosibirsk 630108, Russia

Background. Treatment of patients with advanced cancers of the female reproductive system is very challenging. The most common treatment scheme for such patients includes paclitaxel 135–175 mg/m² + carboplatin AUC 5–6 or cisplatin 75 mg/m². However, lengthy treatment with this regimen is limited by adverse events, such as neuropathy, allergic reactions, nephropathy, etc. The new micellar form of paclitaxel has demonstrated better tolerability compared to conventional paclitaxel and, considering the increased safe effective dose (up to 250 mg/m²) it should ensure higher efficacy and better progression-free survival. The use of cremophor EL free paclitaxel is recommended in patients with concomitant extragenital diseases (including diabetes and neurological deficit), in elderly patients, and in patients with allergic reactions, as well as in cases when additional steroids should be avoided.

Objective: to summarize the experience of using the new form of paclitaxel in patients with tumors of the female reproductive system and concomitant diseases.

Materials and methods. We analyzed both world and our own experience in using micellar paclitaxel at a dose of 200–250 mg/m² administered as a 1-hour intravenous infusion every 21 days for 3–6 treatment cycles in patients with solid tumors of the female reproductive system.

Results. The polymeric micellar composition of cremophor EL free paclitaxel can be used in higher therapeutic doses with a lower risk of hypersensitivity and peripheral neurotoxicity. Fatigue and neuropathy were the most common dose-dependent adverse events of this drug. New adverse reactions unknown for paclitaxel have been registered.

Conclusions. The possibility of administration of micellar paclitaxel without premedication with steroids or at a minimum dose* makes it a promising candidate for further studies in combination with new targeted drugs and immunotherapy.

Key words: paclitaxel, ovarian cancer, micellar paclitaxel

For citation: Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Astakhov D.A., Kosyy V.V. Micellar paclitaxel in the treatment of patients with tumors of the female reproductive system. *Opukhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(3):37–43.

Введение

Введение таксанов в схемы стандартной химиотерапии у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы (ОЖРС) началось с 1992 г., когда первый паклитаксел (Таксол®) прошел III фазу клинических испытаний, и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало его. Сегодня паклитаксел играет важную роль как в неoadьювантном, так и в адьювантном лечении больных раком яичников, матки, молочной железы, легких и других локализаций. Несмотря на свою активность, являясь субстратом р-гликопротеина, паклитаксел практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не используется в лечении опухолей головного мозга. Его плохая растворимость приводит к ограниченной биодоступности, а клиническое применение характеризуется выраженной дозозависимой токсичностью и развитием специфической невропатии [1]. Низкая растворимость паклитаксела в воде — менее 0,1–0,4 мг/мл [2] — потребовала применения для него в качестве растворителя смеси кремофора EL и этанола. Однако такой состав может вызывать развитие тяжелых реакций гиперчувствительности вплоть до анафилаксии, поэтому перед введением необходима профилактика кортикостероидами и антигистаминными препаратами. Кремофор EL (полиэтокселированное касторовое масло) и дегидратированный этанол, увеличивая биодоступность паклитаксела, могут изменять фармакокинетическое распределение препарата [3]. Кроме того, премедикация с кортикостероидами может вызывать иммуносупрессию и нежелательна при современных схемах химиотерапии (например, с ингибиторами контрольной точки) [4]. Тем не менее за 25-летний период применения паклитаксела в области клинической химиотерапии опухолевых заболеваний уже разработаны основные показания и эффективные

схемы терапии. Широкий спектр противоопухолевой активности препарата стал причиной разработки новых лекарственных форм для уменьшения побочных эффектов и повышения эффективности терапии. Создание мицеллярной формы паклитаксела (Пакликал®), свободного от кремофора EL, снизило риски развития аллергических реакций и проявления нейротоксичности [5]. Это создает большие перспективы применения препарата Пакликал® у пациенток с платинорезистентными формами рака яичников, у которых сохраняется остаточная невропатия после 1-й линии лечения [6]. Также интересны перспективы его применения при редких злокачественных формах опухолей ОЖРС, где важны высокие дозы препарата, и его фармакодоступность, например, при аденокарциномах муцинозного типа, при которых оказался высокоэффективным альбумин-связанный паклитаксел (Абраксан®) [7]. Его применение с 2005 г. у больных раком поджелудочной железы оказалось перспективным в схеме с гемцитабином [8]. Новая форма мицеллярного паклитаксела, также не содержащая кремофор EL и зарегистрированная в Европе и Российской Федерации, содержит 2 изоформы метилового эфира N-ретиноил-L-цистеиновой кислоты натриевой соли (XR17), которые работают в качестве мицеллообразующего вспомогательного вещества, собирающего паклитаксел в виде мицелл размерами 20–30 нм и делающего их водорастворимыми [9]. Принцип работы такой конструкции — быстрая солюбилизация активного агента внутри мицелл за счет их полимерных свойств, что резко повышает биодоступность активного труднорастворимого паклитаксела [10, 11]. Аналогичные полимерные мицеллярные препараты в настоящее время широко изучаются, а клинические данные показали, что они имеют более длительный период полувыведения, повышенную биодоступность и пониженную токсичность [12, 13]. Например, мицеллярная форма паклитаксела Генексол-PM (Samyang

*Максимальная доза кремоформного паклитаксела — 175 мг/м², в то время как минимальная доза кремофорсвободного (Абраксан® и Пакликал®) паклитаксела — 200 мг/м², а максимальная — до 300 мг/м² за счет низкой токсичности. Мы применяли минимальную, так как наши пациентки были с сопутствующими заболеваниями и получали препарат во 2-й линии терапии.

*The maximum dose of cremophor paclitaxel is 175 mg/m², whereas the minimum dose of cremophor-free paclitaxel (abraxane and paclical) is 200 mg/m² and maximum dose is up to 300 mg/m² due to low toxicity. We used the minimum dose since our patients had concomitant diseases and received the drug as a second-line treatment.

Pharmaceuticals, Южная Корея) на основе блок-сополимера полиэтиленгликоля и молочной кислоты в доклинических испытаниях показала уровень концентрации в опухолевой ткани в 3 раза выше по сравнению с Таксол[®] при внутривенном введении и, соответственно, существенно более высокую эффективность на животных моделях рака яичников и молочной железы [14]. В клинических исследованиях максимально переносимая доза Генексола-РМ была значительно выше таковой Таксола[®] и составила 390 мг/м² при инфузионном введении препарата без премедикации, что в комбинациях с цисплатином, доксорубицином или гемцитабином повысило эффективность лечения больных немелкоклеточным раком легких, раком молочной железы, желудка, поджелудочной железы [15–18]. При этом в рамках одноцентрового ретроспективного анализа схемы гемцитабин + мицеллярный паклитаксел и гемцитабин + альбумин-связанный паклитаксел имели сходную эффективность и токсичность при распространенных формах рака поджелудочной железы [18]. Современная работа, опубликованная на сайте FDA, показала, что 2 лекарственных средства Абраксан[®] и Пакликал[®] имеют сходные показатели уровня связывания белка в плазме, линейно зависящие от концентраций, а Таксол[®] демонстрирует различные показатели концентраций, так как для соединения паклитаксела с кремофором EL характерно более прочное связывание молекул и нелинейное высвобождение активного вещества [19].

Для мицеллярного паклитаксела были свойственны быстрая начальная фаза распределения (средний период высвобождения – 0,55 ч), завершающаяся к 3 ч, и конечный период полураспада 8,8 ч. Средний клиренс составил 13,4 л/ч/м² с индивидуальной изменчивостью. Распределение через 10 и 24 ч составило 15,7 ± 8,6 и 5,7 ± 3,9 % от площади под кривой (AUC_{inf}) [19]. Сегодня кремофорсвободный мицеллярный паклитаксел изучен в лечении больных раком молочной железы,

немелкоклеточным раком легкого и яичников как в 3-недельном режиме, так и в еженедельном. Препарат показал отличную противоопухолевую активность и позволил безопасно применять более высокие дозы – до 250 мг/м² [20]. В рандомизированное исследование III фазы OAS-07OVA, сравнивающее препараты Таксол[®] и Arealea[®] (Пакликал[®]) в схеме с карбоплатином AUC 5 у больных распространенным раком яичников, было включено более 800 пациенток из 81 центра. Работа продемонстрировала их схожую эффективность при лучшей переносимости и меньших побочных эффектах в группе препарата Arealea[®] (Пакликал[®]). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания у пациенток, получавших Arealea[®], составила 10,3 мес по сравнению с 10,1 мес в группе Таксола[®]. Общая медиана выживаемости улучшилась на 0,9 мес для препарата фармацевтической компании Oasmia [21]. Аналогичные выводы получены и в исследовании из Кореи [22].

Цель нашего исследования – обобщить опыт применения новой формы паклитаксела у пациенток с опухолями ОЖРС с сопутствующей патологией.

Материалы и методы

Наш объединенный опыт применения Пакликала[®] 200–250 мг/м² в комбинации с карбоплатином, гемцитабином или в монорежиме включает 16 пациенток (97 курсов) с распространенным раком яичников, рецидивами рака тела и шейки матки (табл. 1). Введение Пакликала[®] проводили без предварительной премедикации.

Как видно из таблицы, все пациентки имели высокий риск прогрессирования невропатии или развития аллергических реакций, что явилось основным показанием для выбора новой формы паклитаксела (Пакликал[®]). Также, учитывая хорошие клинические результаты применения альбумин-связанного паклитаксела у больных с муцинозным типом аденокарциномы

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Table 1. Clinical characteristics of patients

Основное заболевание Main disease	Число пациенток/курсов лечения Number of patients/treatment courses	Средний возраст, лет Mean age, years	Режим терапии Treatment regimen	Сопутствующее заболевание Concomitant disease
Распространенный рак яичников**: Advanced ovarian cancer**: серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (n = 4); high-grade serous adenocarcinoma (n = 4); муцинозная аденокарцинома (n = 3); mucinous adenocarcinoma (n = 3); светлоклеточная аденокарцинома (n = 1) clear-cell adenocarcinoma (n = 1)	8/52	67,0 ± 3,5	Пакликал [®] 230 мг/м ² и карбоплатин AUC 5 каждый 21-й день Paclical [®] 230 mg/m ² and carboplatin (AUC 5) every 21 days	Сахарный диабет с неврологическим дефицитом Diabetes mellitus with neurological deficiency

Продолжение таблицы 1
Continuation of table 1

Основное заболевание Main disease	Число пациенток/курсов лечения Number of patients/treatment courses	Средний возраст, лет Mean age, years	Режим терапии Treatment regimen	Сопутствующее заболевание Concomitant disease
Первый или 2-й рецидивы рака яичников: First or second relapse of ovarian cancer: серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности ($n = 2$); high-grade serous adenocarcinoma ($n = 2$); светлоклеточная аденокарцинома ($n = 1$); clear-cell adenocarcinoma ($n = 1$); муцинозная аденокарцинома ($n = 1$) mucinous adenocarcinoma ($n = 1$)	4/28	52,0 ± 5,1	Пакликал® 250 мг/м ² каждый 21-й день или Пакликал® 200 мг/м ² в 21-й день и 1-й, 8-й дни гемцитабин 1000 мг/м ² Paclitaxel® 250 mg/m ² every 21 days or Paclitaxel® 200 mg/m ² on days 21, and gemcitabine 1000 mg/m ² on 1, and 8 days	Остаточная периферическая нейропатия после 1-й линии лечения Residual peripheral neuropathy after first-line treatment
Рецидив аденокарциномы тела матки с метастазами в легкие Relapse of uterine adenocarcinoma with lung metastases	2/9	68,3 ± 3,1	Пакликал® 200–230 мг/м ² и карбоплатин AUC 5 Paclitaxel® 200–230 mg/m ² and carboplatin (AUC 5)	В анамнезе аллергические реакции на паклитаксел History of allergic reactions to paclitaxel
Рецидив рака шейки матки с метастазами в лимфатические узлы ворот печени и легкие (муцинозный тип аденокарциномы желудочно-кишечного тракта (Всемирная организация здравоохранения, 2014)) Relapse of cervical cancer with metastases in the hepatic lymph nodes and lungs (gastrointestinal mucinous adenocarcinoma (World Health Organization, 2014))	2/8	32,0 ± 2,5	Пакликал® 250 мг/м ² и карбоплатин AUC 5 Paclitaxel® 250 mg/m ² and carboplatin (AUC 5)	Периферическая невропатия после химиолучевого лечения Peripheral neuropathy after chemoradiotherapy

**Все пациентки с первичным раком яичников были оперированы на 1-м этапе лечения и имели измеряемую (по данным компьютерной томографии) остаточную опухоль.

**All patients with primary ovarian cancer initially underwent surgery and had measurable (according to computed tomography) residual tumor.

поджелудочной железы и ограниченный спектр лекарств при муцинозных типах рака ОЖРС, мы выбрали Пакликал® именно для таких больных. В среднем первичные пациентки получили 6–7 курсов терапии, а больные с рецидивами — от 3 до 6 курсов.

Результаты

Оценку результатов проводили по международным критериям RECIST (The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (табл. 2).

Анализ побочных эффектов лечения показал, что не совсем типичным видом токсичности была астенизация, так, 9 пациенток жаловались на слабость в 1-ю неделю после терапии. Нейтропения III степени тяжести зафиксирована в 12 (12,4 %) курсах лечения, в основном при комбинации с гемцитабином и у больных, получавших 3-ю линию терапии. Усиление периферической невропатии нами не зарегистрировано. Тошнота, рвота хорошо купировались палоносетроном 0,25 мг 5 мл.

Таким образом, схемы с применением препарата Пакликал® хорошо переносились и имели хорошую эффективность, что особенно важно при редких морфологических типах опухолей ОЖРС и у больных с сопутствующей патологией. Эти группы пациенток требуют особого подхода и должны дополнительно изучаться.

Обсуждение

Ограниченная эффективность химиотерапевтических средств и плохие перспективы для больных с сопутствующей патологией или с редкими солидными опухолями ОЖРС заставляют искать новые менее токсичные и более эффективные схемы лечения. Для таких больных всегда важно выбрать правильный режим терапии для возможности выполнения всей программы запланированного лечения с учетом возраста, статуса сопутствующей патологии, предыдущего лечения и планируемой эффективности. Анализ литературы показал, что новая форма мицеллярного паклитаксела

Таблица 2. Эффективность терапии

Table 2. Treatment efficacy

Основное заболевание Main disease	Полная регрессия, n Complete response, n	Частичная регрессия, n Partial response, n	Стабилизация, n Stable disease, n	Прогрессирование, n Progressive disease, n	Время до прогрессирования, мес Time to progression, months
Распространенный рак яичников Advanced ovarian cancer	5	3	0	0	14,3 ± 4,6 – для пациенток с полной регрессией; 14.3 ± 4.6 – for patients with complete response; 5,5 ± 2,1 – для пациенток с частичной регрессией 5.5 ± 2.1 – for patients with partial response
Первый или 2-й рецидивы рака яичников First or second relapse of ovarian cancer	2	1	1	0	4,6 ± 1,2
Рецидив аденокарциномы тела матки Relapse of uterine adenocarcinoma	0	1	1	0	6,2 ± 2,0
Рецидив рака шейки матки Relapse of cervical cancer	0	2	0	0	4,7 ± 0,8

(Пакликал®) приносит пользу ввиду меньшей токсичности и большей эффективности у больных распространенным раком яичников [21], также она является более предпочтительной с точки зрения затрат по выводам фармакоэкономического анализа [23].

Сравнение альбумин-связанного паклитаксела и кремофорсвободного мицеллярного паклитаксела в комбинации с гемцитабином при лечении больных раком поджелудочной железы дало схожие результаты и показало, что Пакликал® может обладать активностью, сравнимой с таковой Абраксана®, и хорошей переносимостью в схеме с гемцитабином. Пакликал® снижает риск развития реакций гиперчувствительности, не требует премедикации и может применяться в более короткий период (1 ч) без ограничений для внутривенных систем. Фармакологическая компания Oasmia, создавшая из хорошо известного цитостатического паклитаксела высокобиодоступный препарат Пакликал®, не содержащий кремофор EL и альбумин, получила положительное заключение Комитета по лекарственным средствам для человека (CHMP), Европейского

агентства по лекарственным средствам (EMA) в 2018 г. Препарат применяется более чем в 38 странах, наибольший опыт применения накоплен в Корее, где есть клинический опыт лечения больных раком молочной железы, поджелудочной железы, немелкоклеточным раком легкого. Во II фазе клинических исследований основными дозозависимыми побочными эффектами препарата (300 мг/м² 1 раз в 3 нед) были астения, миалгия и нейтропения. В целом премедикация для предотвращения гиперчувствительности не рекомендована, но при высоких рисках она желательна (гидрокортизон, антигистамин, или блокатор H₂-рецепторов), особенно при высоких дозах препарата.

Выводы

Таким образом, препарат Пакликал® выделяется среди конкурентов как имеющий улучшенные растворимость для введения, биодоступность и фармакологический профиль. Это позволяет сократить время инфузии, получить более низкую токсичность и уменьшить затраты на симптоматическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crown J., O'Leary M. The taxanes: an update. *Lancet* 2000;355:1176–8.
- Mathew A.E., Mejillano M.R., Nath J.P. et al. Synthesis and evaluation of some water-soluble prodrugs and derivatives of taxol with antitumor activity. *J Med Chem* 1992;35:145–51.
- van Zuylen L., Karlsson M.O., Verweij J. et al. Pharmacokinetic modeling of paclitaxel encapsulation in Cremophor EL micelles. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47:309–18.
- Di Maio M., Gallo C., Leigh N.B. et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015;33(8):910–5.
- Von Euler H., Rivera P., Nyman H. et al. Phase I trial of Genexol-PM in ovarian cancer 10. A dose-finding study with a novel water-soluble formulation of paclitaxel for the treatment of malignant high-grade solid tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;11:243–55.
- Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941–67.
- Saif M.W., Podoltsev N.A., Rubin M.S. et al. Phase II clinical trial of paclitaxel loaded polymeric micelle in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2010;28:186–94.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691–703.
- Zhao H., Li Q., Hong Z. et al. Paclitaxel-loaded mixed micelles enhance ovarian cancer therapy through extracellular pH-triggered PEG detachment and endosomal escape. *J Mol Pharmaceutics* 2016;13(7):2411–22. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00164.
- Torchilin V.P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm Res* 2007;24:1–16.
- Sutton D., Nasongkla N., Blanco E., Gao J. Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery. *Pharm Res* 2007;24:1029–46.
- Danson S., Ferry D., Alakhov V. et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymerbound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2085–91.
- Kim T.Y., Kim D.W., Chung J.Y. et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2004;10:3708–16.
- Kim S.C., Kim D.W., Shim Y.H. et al. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *J Control Release* 2001;72:191–202.
- Kim D.W., Kim S.Y., Kim H.K. et al. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18:2009–14.
- Lee K.S., Chung H.C., Im S.A. et al. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:241–50.
- Park S.R., Oh D.Y., Kim D.W. et al. A multicenter, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 2004;12:1059–64.
- Ostwal V., Sahu A., Zanwar S. et al. Experience with non-cremophor-based paclitaxel-gemcitabine regimen in advanced pancreatic cancer: Results from a single tertiary cancer centre. *Indian J Med Res* 2018;148:284–90.
- Summary for US FDA, Inter-Agency Award 224-16-3001S. 24 July 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drugs-guidances-reports>.
- Quoc T.H., Jin M. Weekly regimen of PAXUS-PM, a novel cremophorfree, with carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer in Vietnam. *J Thor Oncol* 2018;13(10S):P1.01–31, S471–2.
- European Medicines Agency. Assessment report for Apealea. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/apealea-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Lee S.W., Kim Y.M., Cho C.H. et al. An open-label, randomized, parallel, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of a cremophor-free polymeric micelle formulation of paclitaxel as first-line treatment for ovarian cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG-3021). *Cancer Res Treat* 2018;50(1):195–203. DOI: 10.4143/crt.2016.376.

Чебеда А.Е., Белоусов Д.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов Пакликал® и Таксол® в условиях Российской Федерации. *Качественная клиническая практика. Фармакоэкономика* 2016;(1):14–21. [Chebeda A.E., Belousov D.Yu. Comparative pharmacological analysis of Paclical® and Taxol® in the Russian Federation. *Good clinical practice. Farmakoekonomika = Pharmacoeconomics* 2016;(1):14–21. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Э. Красильников: набор больных, научное редактирование рукописи;
А.Г. Кедрова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Д.А. Астахов: обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Косый: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.E. Krasilnikov: recruitment of patients, scientific editing of the article;
A.G. Kedrova: developing the research design, article writing;
D.A. Astakhov: reviewing of publications of the article's theme;
V.V. Kosyy: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Кедрова/A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.09.2019. **Принята к публикации:** 28.10.2019.

Article received: 06.09.2019. **Accepted for publication:** 28.10.2019.