

Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., В.А. КЛЮГЕ¹, Е.А. КОРОБЕЙНИКОВА¹, П.В. КРИВОРОТЬКО^{1,2}, д.м.н., Р.М. ПАЛТУЕВ¹, д.м.н., Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., Д.Х. ЛАТИПОВА¹, к.м.н., В.В. КЛИМЕНКО¹, к.м.н., Е.В. ТКАЧЕНКО¹, А.В. НОВИК¹, к.м.н., А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н., В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ^{1,2}, чл.-корр. РАН, профессор

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

РОЛЬ ЭПОТИЛОНОВ

В обзоре рассмотрены данные об эффективности и безопасности иксабепилона как в монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии метастатического и местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ). Успех в лечении метастатического рака молочной железы (мРМЖ) зачастую ограничен развитием резистентности к химиотерапии, в частности к препаратам из групп антрациклинов и таксанов. Особенно остро стоит вопрос эффективных вариантов лечения для пациенток с более агрессивными биологическими подтипами опухоли, такими как трижды негативный РМЖ. Терапия, клинически доказавшая свою эффективность при этом подтипе, имела бы большую ценность. Иксабепилон – новый синтетический аналог эпотилона В, который продемонстрировал многообещающий клинический результат при мРМЖ, в т. ч. при интенсивно «предлеченном» варианте и трижды негативном подтипе. Последние исследования показали эффективность иксабепилона в неoadъювантной терапии, была подчеркнута роль этого препарата в лечении с впервые выявленным РМЖ.

Ключевые слова: иксабепилон, рак молочной железы, неoadъювантная терапия, pCR, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, качество жизни, трижды негативный подтип, интенсивно «предлеченный» РМЖ.

T.Y. SEMIGLAZOVA^{1,2}, MD, V.A. KLYUGE¹, E.A. KOROBAYNIKOVA¹, P.V. KRIVOROTKO^{1,2}, MD, R.M. PALTUEV¹, MD, G.M. TELETAEVA¹, PhD in medicine, D.H. LATIPOVA¹, PhD in medicine, V.V. KLIMENKO¹, PhD in medicine, E.V. TACHENKO¹, A.I. SEMENOVA¹, PhD in medicine, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, MD, S.A. PROTSENKO¹, MD, V.F. SEMIGLAZOV^{1,2}, MD, Prof.

¹ FSBI Petrov Scientific and Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia

² State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Pavlov Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

The review considers information about the efficacy and safety of Ixabepilone as a monotherapy and as a component of combination therapy for advanced breast cancer. Successful treatment of metastatic breast cancer is often confounded by resistance to chemotherapy, in particular anthracyclines and taxanes. The limited number of effective treatment options for patients with more aggressive biological subtypes, such as triple-negative metastatic breast cancer, is especially important. A therapy clinically proven to be effective in this subtype would be of great value. Ixabepilone, a novel synthetic lactam analog of epothilone B, demonstrated better clinical outcomes in metastatic disease, particularly in triple-negative breast cancer and “intensively-treated” variant. Most recently, studies have shown the activity of ixabepilone in the neoadjuvant setting, suggesting a role for this drug in primary disease.

Keywords: Ixabepilone, breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pCR, progression-free survival, overall survival, quality of life, triple negative subtype, intensively «treated» breast cancer.

ВВЕДЕНИЕ

У женщин РМЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и основной (кроме США) причиной смертности в мире [1, 58]. Несмотря на прогресс в клинической онкологии, мРМЖ по-прежнему остается неизлечимым, но эффективно и длительно контролируемым заболеванием, лечение которого направлено на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных. Выбор тактики лечения больных РМЖ основывается на оценке основных факторов, характеризующих степень распространения заболевания (в т. ч. наличие висцерального криза), биологический подтип, общее состояние и возраст пациента, проведенное ранее

лечение и т. д. [9]. Высокодифференцированные опухоли молочной железы, как правило, характеризуются низкой экспрессией генов, ассоциированных с клеточной пролиферацией и, следовательно, благоприятным клиническим исходом [2]. На основе РНК-чипирования опухолевой клетки РМЖ классифицируют на четыре основных молекулярно-генетических подтипа: базальноподобный, HER2-позитивный, люминально-подобный А, люминально-подобный В [10]. Люминальные (эстроген-позитивные, ER+) опухоли более чувствительны к эндокринной терапии. Более агрессивны HER2-позитивные, характеризуются гиперэкспрессией второго рецептора эпидермального фактора роста (ErbB2) [3–5]. При назначении анти-HER2-направленной терапии биология данного заболевания

меняется. Базальноподобные опухоли характеризуются отсутствием экспрессии трех важнейших рецепторов: HER2, ER и PR – и, как правило, ассоциируются с мутациями в гене BRCA1. Трижды негативный РМЖ подлежат терапии цитотоксическими агентами. Продолжаются исследования ингибиторов PARP и т.н. ингибиторов точек «иммунного контроля» (антитела к PD1, PDL1).

Современная стратегия лечения больных мРМЖ предполагает максимально длительный контроль заболевания с помощью различных противоопухолевых препаратов, в т. ч. различных цитостатиков, эффективных после прогрессирования РМЖ на фоне антрациклиновых антибиотиков и таксанов. В данном обзоре основное внимание будет уделено роли новых цитотоксических агентов, в частности иксабепилона.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, МЕТАБОЛИЗМ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ИКСАБЕПИЛОНА

Иксабепилон относится к новому классу антимикротрубочковых агентов – классу эпотилона. Эпотилоны являются цитотоксическими макролидами с механизмом действия, аналогичным паклитакселу, но с потенциальным преимуществом активности в условиях наличия резистентности к таксанам, что было показано на доклинических моделях. Противоопухолевая активность эпотилонов связана со стабилизацией микротрубочек, которая достигалась остановкой митоза и переходом в G2/M-состояние.

Иксабепилон (BMS-247550) отличается от других противоопухолевых средств тем, что имеет низкую восприимчивость к общим механизмам резистентности опухоли, в т. ч. Р-гликопротеин-опосредованным механизмам множественной лекарственной резистентности. Кроме того, такие стабилизирующие микротрубочки агенты, как иксабепилон, продлевают активацию контрольной точки сборки, которая способствует гибели опухолевых клеток в митозе или после митотического выхода.

Значительные изменения динамической нестабильности микротрубочек происходят с различными антимитотическими противоопухолевыми агентами, которые взаимодействуют с тубулином. Ряд таких соединений, демонстрирующих большое структурное разнообразие, в настоящее время используются в клинике для лечения злокачественных солидных опухолей. Многие из этих соединений были первоначально выделены из природных источников. В опухолях человека экспрессируются изоформы класса 1, 2, 3, 4 и 5 бета-тубулина. Сверхэкспрессия изоформы бета-3-тубулина является одним из механизмов резистентности к таксанам. Значительная противоопухолевая активность иксабепилона при резистентности к таксанам может быть связана с преимущественным подавлением динамической нестабильности альфа/бета-3-микротрубочек в клетках, гиперэкспрессирующих бета-3-тубулин. Иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В (ЕрВ), также индуцирует апоптоз через Bcl-2 – подавляемый путь, который контролирует конформаци-

онные изменения проапоптотического белка Вах. Повышенная цитотоксичность ЕрВ путем блокирования Bcl-2 в митохондриях предполагает потенциальное применение комбинации антагонистов ЕрВ и Bcl-2 для лечения РМЖ.

Иксабепилон метаболизируется в печени и поэтому должен осторожно использоваться при назначении пациентам с нарушениями функции печени, а также тем, кто получает сопутствующие ингибиторы цитохрома Р-450, такие как СYP3A4-ингибиторы. Коррекция дозы и ограничения варьируются в зависимости от степени печеночной недостаточности и независимо от того, вводится ли иксабепилон отдельно или в комбинации с капецитабином, если назначены ингибиторы СYP3A4 (табл. 1). У пациентов без дисфункции печени рекомендуемая доза иксабепилона составляет 40 мг/м² внутривенно (в/в) в течение 3 часов каждые 3 нед. При одновременном использовании СYP3A4-ингибиторов и иксабепилона необходима 50%-ная редукция дозы последнего, а именно до 20 мг/м². У пациентов с избыточной массой тела с площадью поверхности тела (BSA) более 2,2 м² доза рассчитывается на основании BSA, равной 2,2 м². При выявлении любой токсичности 4-й степени или нейропатии 3-й степени продолжительностью 7 дней рекомендовано прекратить терапию иксабепилоном. Лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов. Новый курс лечения следует

Таблица 1. Коррекция дозы препарата иксабепилон в зависимости от токсических реакций

Токсические реакции	Предлагаемая коррекция дозы
Негематологические	
Нейропатия 2-й степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%
Нейропатия 3-й степени (тяжелая) продолжительностью < 7 дней	Снизить дозу на 20%
Нейропатия 3-й степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 3-й степени (тяжелая), помимо нейропатии, либо преходящие артралгия/миалгия и утомляемость	Снизить дозу на 20%
Любая токсическая реакция 4-й степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию
Гематологические	
Нейтропения < 500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%
Фебрильная нейтропения	Снизить дозу на 20%
Количество тромбоцитов $< 25\ 000$ /мкл или количество тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20%

начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1 500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100 000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%. Эти рекомендации могут быть рассмотрены для монотерапии иксабепилоном и в комбинации с капецитабином.

Фармакокинетический профиль иксабепилона и двух его метаболитов (производное оксазина – BMS-249798 и производное диола – BMS-326412) оценивался при исследовании эскалации дозы I фазы для 1- и 3-часовой инфузий. Было показано мультиэкспоненциальное распространение лекарственного средства. Концентрация иксабепилона снижалась до менее чем 10% от максимальной концентрации на 8 часов с начала 1- или 3-часовой инфузии. Фармакокинетический профиль иксабепилона был одинаковым при 1 и 2 циклах. Концентрации в плазме BMS-249798 и BMS-326412 были значительно ниже, чем концентрации иксабепилона. Системное воздействие BMS-249798 и BMS-326412 было менее 4% от системного воздействия иксабепилона. Другая фаза исследования иксабепилона проводилась для определения фармакокинетического профиля токсичности суточного графика в течение 5 дней каждый 21 день. Было показано, что для иксабепилона средний период полувыведения составил $16,8 \pm 6,0$ часов, объем распределения в стационарном состоянии – 798 ± 375 л, а клиренс – 712 ± 247 мл/мин.

ТОКСИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ИКСАБЕПИЛОНА

Гематологическая токсичность. Контроль показателей периферической крови рекомендован всем пациентам, получающим иксабепилон. Иксабепилон противопоказан пациентам с числом нейтрофилов 1500 клеток/ мм^3 и менее. При монорежиме миелосупрессия является дозозависимой и проявляется главным образом нейтропенией. Иксабепилон-ассоциированная гематологическая токсичность (0,40%) включает нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению. Уровень нейтропении 3–4-й степени наблюдался у 54% пациентов. Частота фебрильной нейтропении 3-й степени составила 3%. Редукция дозы рекомендуется пациентам с тяжелой нейтропенией или тромбоцитопенией. Однако смертность, связанная с нейтропенией, встречается редко (0,40%) у пациентов, получавших иксабепилон в качестве монотерапии [57].

Нейротоксичность. Периферическая нейропатия была частым явлением в клинических исследованиях с иксабепилоном, хотя многие пациенты, включенные в эти исследования, уже имели ее из-за предшествующей терапии другими нейротоксичными агентами (таксанами). Пациентам, получающим иксабепилон, следует наблюдать за симптомами нейропатии, такими как ощущение жжения, гиперестезиями, гипозестезиями, парестезиями, дискомфортом или неврологической болью. Нейропатия, прежде всего сенсорная и периферическая, ассоцииро-

ванная с приемом иксабепилона, имеет тенденцию проявляться на ранних этапах терапии. Нейропатия у большинства пациентов (около 75%) развивается на первых трех циклах. В некоторых случаях прекращение терапии иксабепилоном необходимо из-за тяжелых непрекращающихся симптомов. Необходимо назначать иксабепилон с осторожностью пациентам, уже имеющим периферическую нейропатию любого другого генеза (например, при сахарном диабете). Таким пациентам показано динамическое наблюдение на предмет нарастания симптомов нейропатии.

Современная стратегия лечения больных мРМЖ предполагает максимально длительный контроль заболевания с помощью различных противоопухолевых препаратов, в т. ч. различных цитостатиков, эффективных после прогрессирования РМЖ на фоне антрациклиновых антибиотиков и таксанов

Реакции гиперчувствительности. Приблизительно за 1 час до инфузии иксабепилона пациенты должны получить премедикацию антагонистами гистаминовых рецепторов H1 и H2 типа. Также необходимо тщательное наблюдение за проявлениями симптомов реакции гиперчувствительности (например, приливы, сыпь, одышка и бронхоспазм). Премедикация кортикостероидами на первом цикле, как правило, не требуется. В случае выраженных реакций гиперчувствительности следует прекратить инфузию иксабепилона и начать интенсивную терапию (адреналин, кортикостероиды). Пациенты, у которых на первом цикле наблюдалась реакция гиперчувствительности, должны получить премедикацию кортикостероидами в дополнение к антагонистам H1 и H2 на последующих циклах, также может быть рассмотрено увеличение времени инфузии. Следует избегать назначения иксабепилона пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности к другим агентам, содержащим кремофор EL или его производные (например, полиоксиэтилированное касторовое масло).

Кардиотоксичность. Иксабепилон не считается кардиотоксичным препаратом, однако следует проявлять осторожность при назначении пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Также следует отменять иксабепилон у пациентов с развившейся ишемией или нарушением сердечной функции во время терапии. Отдельные случаи кардиотоксических реакций (например, ишемия миокарда, суправентрикулярная аритмия и желудочковая дисфункция) были зарегистрированы в ходе клинических исследований с иксабепилоном. Частота побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы была выше в группе лечения иксабепилоном в сочетании с капецитабином (1,9%) по сравнению с группой лечения иксабепилоном в монорежиме (0,3%).

Другие виды токсичности. Помимо вышеперечисленных побочных реакций у пациентов, получавших иксабе-

пилон, встречались такие осложнения, как утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея и скелетно-мышечная боль. В случае назначения комбинации иксабепилона с капецитабином у больных встречались также ладонно-подошвенный синдром, анорексия, боли в животе, запоры [6, 7].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИКСАБЕПИЛОНА

Иксабепилон – полусинтетический лактамный аналог эпотилона В, который относится к классу встречающихся в природе проапоптотических противоопухолевых, стабилизирующих микротрубочки соединений [26, 27]. Среди всех эпотилонов наиболее изученным является иксабепилон [37]. Несмотря на то что эпотилоны структурно не похожи на таксаны, они связываются с таксан-связывающим доменом микротрубочек. Однако механизмы, с помощью которых происходит связывание с этими доменами, различны [28]. Поэтому иксабепилон поддерживает активность против устойчивых к паклитакселу клеточных линий [29, 30]. Кроме того, иксабепилон показал выраженную активность на модели ксенотрансплантата с избыточной экспрессией β III-тубулина (Pat-21 при раке молочной железы) и на двух моделях ксенотрансплантата с повышенной экспрессией переносчиков оттока лекарственных препаратов (Pat-7 при раке яичников и НСТVM46 при раке толстой кишки) [31, 32].

Доклинические испытания на мышинных моделях ксенотрансплантатов показали, что максимальная переносимая доза для иксабепилона составляла 10 мг/кг [32]. Как показали результаты клинических испытаний, данная доза иксабепилона биоэквивалентна 40 мг/м² для больных злокачественными опухолями и характеризуется значимой противоопухолевой активностью [35]. После определения клинически эффективной дозы в испытаниях 1–2-й фазы у пациентов с солидными опухолями исследовали несколько схем дозирования препарата иксабепилона [36]. После этих клинических испытаний Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2010 г. был одобрен препарат для лечения метастатического или местно-распространенного РМЖ у пациентов с исчерпанными возможностями терапии антрациклиновыми антибиотиками и таксанами (в комбинации с капецитабином) и в качестве монотерапии после подтверждения неэффективности антрациклиновых антибиотиков, таксанов и капецитабина [6, 7].

ИКСАБЕПИЛОН В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) в опухоли молочной железы и в лимфатическом узлах на проведенную лекарственную неоадьювантную терапию – это основная цель терапии больных ранним и местно-распространенным РМЖ, так как pCR является сурrogатным маркером увеличения безрецидивной и общей выживаемости пациентов с HER2-позитивным, трижды негативным и люминальным В-подтипами [3, 50–53].

Так, в исследовании 2-й фазы был применен экспресс-анализ генов, связанных с чувствительностью/резистентностью, в качестве предиктивного маркера к иксабепилону. Среди таких генов был ген MAP-tau (TAU), хорошо известный стабилизатор микротрубочек, который отвечает за связывание, распределение и сборку микротрубочек. MAP-tau может конкурировать за домены связывания с таксанами и/или может участвовать в связывании паклитаксела с микротрубочками [50]. В общей сложности 161 больной местно-распространенным РМЖ (первичная опухоль в молочной железе \geq 3 см) получал 4 цикла иксабепилона в дозе 40 мг/м² в/в в течение 3 часов каждые 3 нед. Из 161 пациентов трижды негативный подтип опухоли был зарегистрирован в 26% случаев. Иксабепилон продемонстрировал достаточно высокую противоопухолевую активность для неоадьювантной монокимиотерапии (pCR = 17%). Важно, что экспрессия ER и TAU в опухоли обратно пропорциональны чувствительности к иксабепилону и достижению pCR. Большинство токсических эффектов лечения были управляемыми и варьировали от легкой до умеренной степени. При этом тяжелые побочные эффекты отмечались почти у трети пациентов. Сенсорная нейропатия была наиболее распространенным нежелательным явлением. Нейропатия 3–4-й степени отмечена у 3% пациентов. У 14% пациентов наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, а фебрильная нейтропения отмечалась у 1% пациентов. При использовании в неоадьювантном режиме иксабепилон показал клинически значимую эффективность и имел приемлемый профиль безопасности. Использование методов экспресс-анализа генов, базирующееся на оценке экспрессии ER и TAU, позволило идентифицировать пациентов, у которых неоадьювантная терапия иксабепилоном будет наиболее эффективной.

Таким образом, MAP-tau может рассматриваться как потенциальный предиктивный маркер опухолевой резистентности к таксанам [50, 54–56].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РМЖ

Лечение пациенток, больных мРМЖ, значительно усложняется в случае развития резистентности к стандартной химиотерапии (антрациклиновым антибиотикам и таксанам) [11–13]. Более того, широкое применение антрациклинов и таксанов в адьювантном режиме теоретически способствует увеличению числа пациенток с резистентностью к этим препаратам и требует поиска новых эффективных средств для лечения рецидивов заболевания. Это условие особенно актуально для пациенток с трижды-негативным подтипом РМЖ из-за более агрессивного течения заболевания с частым развитием рецидивов [14].

В недавних исследованиях были изучены механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток и предприняты попытки разработать агенты, воздействующие на эти пути. Некоторые доклинические модели выявили избыточную экспрессию нейро- β -тубулина III и IV изотипов, ассоциированных с резистент-

ностью к препаратам таксанового ряда [15, 16]. Эти наблюдения были подтверждены в последующих клинических исследованиях у пациентов с мРМЖ, получавших лечение паклитакселом в первой линии, что еще раз подтверждает важную роль β -тубулина в развитии лекарственной резистентности [17, 18]. Совсем недавно ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) были оценены по их активности и клиническому преимуществу в лечении женщин с трижды-негативным подтипом РМЖ и показали обнадеживающие результаты на опухолевых моделях [19, 20].

Исследования, в которых ингибировался PARP1 во время S-фазы в BRCA1- и BRCA2-дефицитных клетках РМЖ, показали, что ингибирование PARP1 вызывает геномную нестабильность, арест клеточного цикла и апоптоз, поскольку эти клетки были дефектными по механизмам восстановления гомологически направленного двухнитевого разрыва [20, 21]. Важно отметить, что наследственный РМЖ, вызванный мутациями в гене BRCA1, представленный в основном базальноподобным или трижды-негативным подтипами, предполагает целесообразность применения ингибиторов PARP1.

Ранние клинические результаты использования ингибитора PARP1 инипариба (BSI-201) у 123 пациенток с трижды-негативным подтипом РМЖ были обнадеживающими и показали, что добавление инипариба к полихимиотерапии гемцитабином и карбоплатином значительно увеличило медиану общей выживаемости (ОВ) – 12,3 против 7,7 мес. ($P = 0,01$), медиану без прогрессирования (МБП) – 5,9 против 3,6 мес. ($P = 0,01$) и частоту объективного ответа (ЧОО) – 52% против 32% ($P = 0,02$) [23]. Однако последние результаты рандомизированного исследования 3-й фазы, включившего 519 пациенток с трижды-негативным РМЖ, не подтвердили эти данные. Инипариб в комбинации с гемцитабином и карбоплатином не увеличивал ОВ (11,8 против 11,1 мес., $P = 0,284$), наблюдалось лишь незначительное улучшение показателей МБП (5,1 против 4,1 мес.; $P = 0,027$) по сравнению с пациентками, получавшими только химиотерапию [23, 24]. Это исследование не соответствовало заранее установленному значению критериев для ОВ и МБП. Текущие молекулярные анализы образцов опухоли пациенток помогут выявить подтипы рака, чувствительные к ингибиторам PARP1.

Иксабепилон (BMS-247550) отличается от других противоопухолевых средств тем, что имеет низкую восприимчивость к общим механизмам резистентности опухоли, в т. ч. Р-гликопротеин-опосредованным механизмам множественной лекарственной резистентности

Иксабепилон и эрибулин являются противоопухолевыми агентами, действие которых направлено на микротрубочки и которые значительно расширили арсенал доступных цитотоксических препаратов в лечении мРМЖ. Эрибулин, синтетический аналог морского макролида

галихондрин В, был одобрен FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для лечения пациенток с мРМЖ, получивших антрациклиновые антибиотики и таксаны [8]. Утверждение FDA эрибулина было основано на результатах исследования 3-й фазы (EMBRACE), в котором сравнивалась эффективность монотерапии эрибулином и других вариантов лечения у 762 пациенток с локальным рецидивом или мРМЖ после предшествующей антрациклин- и таксансодержащей терапии [25]. EMBRACE было первым исследованием 3-й фазы, продемонстрировавшим увеличение ОВ на фоне химиотерапии одним препаратом в лечении пациенток с мРМЖ, получивших несколько предшествующих линий химиотерапии. Эрибулин значительно увеличивал медиану ОВ по сравнению с другими вариантами лечения (13,1 против 10,6 мес.; $p = 0,041$), а также имел более высокую ЧОО (12% против 5%; $p = 0,002$), но не привел к увеличению МБП (3,7 против 2,2 мес.; $p = 0,137$) согласно независимой оценке.

ИКСАБЕПИЛОН В МОНОТЕРАПИИ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ 081, 046 И 048

Три ключевых клинических испытания, исследование 2-й фазы (081) и два исследования 3-й фазы (046 и 048) оценивали эффективность иксабепилона в качестве монотерапии и в сочетании с капецитабином у пациенток с мРМЖ [37–39, 47].

Испытание 081. Испытание 2-й фазы 081 оценило эффективность иксабепилона (40 мг/м² в/в в течение 3 часов с интервалами между циклами 21 день) у женщин с мРМЖ, которые ранее получили лечение антрациклинами, препаратами таксанового ряда и капецитабином. В этом исследовании большинство пациенток (88%) получили до 3 предшествующих линий химиотерапии при мРМЖ. Как определено независимым радиологическим центром, иксабепилон продемонстрировал ЧОО среди 113 исследуемых пациентов 11,5% (95% доверительный интервал [ДИ], 6,3–18,9%). ЧОО была оценена среди всех 126 пациентов и составила 18,3% (95% ДИ, 11,9–26,1%). Дополнительно у 13% (95% ДИ, 7,6–20,9%) пациентов, получающих лечение, отмечена стабилизация процесса более 6 мес. МБП составила 3,1 мес. (95% ДИ, 2,7–4,2 мес.) [37]. Профиль токсичности иксабепилона был приемлемым, так как нежелательные явления во время лечения были контролируемы и в основном их выраженность соответствовала 1-й и 2-й степени.

Гематологические осложнения 3–4-й степени, связанные с лечением, включали в себя нейтропению (54%) и усталость/астению (14%), тогда как наиболее распространенным негематологическим нежелательным явлением была периферическая нейропатия. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что монотерапия иксабепилоном обладает клинически значимой противоопухолевой активностью с контролируемой токсичностью у пациенток с мРМЖ, резистентным к терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином.

Испытания 046 и 048. Эти два рандомизированных открытых исследования 3-й фазы оценивали эффективность иксабепилона (40 мг/м² в/в в течение 3 часов с интервалом в 3 нед.) в сочетании с капецитабином (2000 мг/м² внутрь в дни 1–14 с интервалом в 3 нед.) по сравнению с монотерапией капецитабином (2500 мг/м²) по той же схеме. В целом было исследовано 1 973 (n = 752 [исследование 046] и n = 1 221 [исследование 048]) пациентов с мРМЖ, ранее получивших химиотерапию и у которых имелась резистентность к антрациклинам и/или препаратам таксанового ряда [38, 39]. Первичной конечной целью этих исследований была оценка МБП.

В испытании 046 МБП, ассоциированная с терапией иксабепилоном в комбинации с капецитабином, превосходила таковую при терапии капецитабином в монорежиме (отношение рисков [ОР] = 0,75, 95% ДИ, 0,64–0,88; P = 0,0003). МБП была продлена до 5,8 мес. (95% ДИ, 5,45–6,97 мес.) для иксабепилона в сочетании с капецитабином по сравнению с 4,2 мес. (95% ДИ, 3,81–4,50) группы капецитабина. Эти данные соответствовали оценке, проводимой исследователями (5,3 против 3,8 мес.; P = 0,0011). ЧОО была также выше в группе комбинированной терапии по независимой оценке (35% против 14%; P < 0,0001) и по оценке исследователей (42% против 23%) (E. S. Thomas et al., 2007). В испытании 048 МБП (6,2 против 4,4 мес.; P = 0,0005) для иксабепилона в сочетании с капецитабином, по сравнению с монотерапией капецитабином, была аналогична МБП исследования 046 [38]. Исследовательская оценка ЧОО также соответствовала показателям, указанным в испытании 046 (43% против 29%). Иксабепилон в сочетании с капецитабином хорошо переносился в 3-й фазе исследования и имел управляемый профиль токсичности. Нежелательные явления 3–4-й степени, наблюдавшиеся при комбинированной терапии, были представлены главным образом периферической нейропатией в 23% и 24% у пациентов в испытаниях 046 и 048 соответственно, по сравнению с 0% и 1% пациентов в группе монотерапии капецитабином соответственно. Усталость (9–12% против 3%), миалгия (4–8% против <1%), а также астения (6–7% против 1%) также чаще встречались в группе комбинированной терапии.

ИКСАБЕПИЛОН В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Объединенный анализ испытаний 046 и 048. При прогрессировании РМЖ после адъювантной химиотерапии, включавшей препараты таксанового ряда и антрациклины, необходим поиск эффективного режима терапии 1-й линии для лечения метастатического процесса. Это особенно важно для пациентов, у которых опухоли обладают первичной устойчивостью к антрациклинам и таксанам, а также для пациентов, у которых применение антрациклинов лимитировано риском кардиотоксических осложнений. Изучение подгруппы пациентов, больных РМЖ с трижды негативным подтипом (n = 443), основанное на объединенном анализе исследований 046 и 048 (n = 1973), показало, что иксабепилон в комбинации с

капецитабином значительно увеличивал продолжительность выживаемости без прогрессирования (4,2 против 1,7 мес.), кроме того, выше была ЧОО (31% против 15%) по сравнению с монотерапией капецитабином [33]. В другом анализе испытаний 046 и 048 для оценки эффективности и безопасности применения иксабепилона в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией капецитабином, рассматривалась подгруппа пациентов с ранним опухолевым рецидивом (n = 293; рецидив развился менее чем через 1 год после завершения неoadъювантной/адъювантной терапии).

Значительная противоопухолевая активность иксабепилона при резистентности к таксанам может быть связана с преимущественным подавлением динамической нестабильности альфа/бета-3-микротрубочек в клетках, гиперэкспрессирующих бета-3-тубулин

Предварительное разделение пациентов на группы позволило проводить проспективную оценку результатов, а, так как оба исследования имели одинаковые схемы и популяции пациентов, отдельные данные подгрупп были объединены для увеличения статистической мощности [40]. У пациентов, которые получали терапию первой линии иксабепилоном в сочетании с капецитабином, МБП составила 5,6 мес. по сравнению с 2,8 мес. на фоне терапии капецитабином в монорежиме [ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,76, p < 0,0001]. Аналогичным образом, ЧОО была вдвое выше у пациентов, получавших иксабепилон в сочетании с капецитабином по сравнению с капецитабином в монорежиме (46% и 24% соответственно). Проявления гематологической (нейтропения и фебрильная нейтропения) и негематологической (любая периферическая нейропатия) токсичности, связанные с терапией комбинацией препаратов, были управляемыми, и некоторые из них наблюдались в общей популяции. По сравнению с капецитабином в монорежиме, комбинация иксабепилона с капецитабином показала свою эффективность в первой линии терапии по показателям ЧОО и МБП у пациенток с ранним рецидивом заболевания после проведенной адъювантной химиотерапии [40].

КОМБИНАЦИИ ИКСАБЕПИЛОНА В ЛЕЧЕНИИ мРМЖ

Иксабепилон + бевацизумаб. Предварительные данные доклинических исследований подтвердили выраженную синергетическую противоопухолевую активность иксабепилона в комбинации с бевацизумабом [34]. В рандомизированном исследовании 2-й фазы в качестве терапии первой линии для мРМЖ сравнивался еженедельный режим введения иксабепилона (16 мг/м² в/в 1 раз в неделю в течение 3 нед., интервал 4 нед. плюс бевацизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели, подгруппа А (n = 46)) и режим введения иксабепилона 1 раз в 3 нед. (40 мг/м² в/в каждые 3 недели плюс бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед.; подгруппа В (n = 45)). Эти экспериментальные

Таблица 2. Клиническая эффективность иксзепеллона (ixa) в монотерапии и в сочетании с таргетной терапией и/или химиотерапией в неоадьювантном режиме и терапии первой линии РМЖ

Источник	Дизайн исследования	Продолжительность лечения	Пациенты	Режим дозирования	Эффективность
Иксзепеллон в монорегиме					
J. Baselga et al., 2009 [50]	Фаза 2, подгруппа 1	До 4 циклов	N = 161; средний возраст: 55 лет; ранее не подвергались лечению	В соответствии с площадью поверхности тела	Данные pCR: ER-: 29% ER/PR-отрицательный: 33% ER/PR/HER2-отрицательный: 26% ER-/HER2+: 46,1%
H. Roch'e et al., 2007 [46]	Фаза 2, подгруппа 1	До прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности на протяжении до 18 циклов	N = 93; средний возраст: 52; пациенты предварительно получали препараты из группы антрациклинов в адьювантном режиме	Начальная доза: Ixa 50 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии (n = 19) Скорректированная доза: Ixa 50 мг/м ² в виде 3-часовой инфузии (n = 9) 40 мг/м ² в/в в течение 3 часов каждые 3 нед. (n = 65)	ЧОО: 41,5% (95% ДИ, 29,4–54,4%)
Иксзепеллон. Комбинированная терапия					
Иксзепеллон + трастузумаб + карбоплатин					
S. Moulder et al., 2010 [44]	Фаза 2, подгруппа 1	До 6 циклов химиотерапии; пациенты, достигшие частичного ответа на лечение или стабилизации благодаря лечению трастузумабом или прекращению исследования	N = 59; N = 39; (HER2+пациенты)	Ixa 15 мг/м ² и карбоплатин АUC 2 в/в в дни 1, 8 и 15 каждые 28 дней + ежедневное введение трастузумаба (нагрузочная доза 4 мг/кг, потом 2 мг/кг в/в) на протяжении химиотерапии, потом 6 мг/кг в/в каждые 3 нед.	ЧОО у всех пациентов: 44% ЧОО у пациентов с подтвержденным положительным статусом HER2: 41%
Иксзепеллон + капецитабин против капецитабина в монотерапии					
J. Jassem et al., 2012 [40]	Объединенный анализ фазы 2 рандомизированного открытого испытания	До прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности	N = 149 (ixa + капецитабин); N = 144 (капецитабин)	Ixa (в соответствии с данными обследования) + капецитабин перорально 2000 мг/м ² в дни 1–14 каждые 3 нед, против капецитабина в дозе 2500 мг/м ² в монотерапии в дни 1–14 каждые 3 нед.	ЧОО: 46% против 24% МБП: 5,6 против 2,8 мес. (HR = 0,58 [95% ДИ, 0,45–0,76]; P <0,0001)
Иксзепеллон + бевацизумаб против паклитаксела + бевацизумаба					
H. S. Rugo et al., 2010 [41]	Фаза 2, подгруппы 1, 2	До прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности	[A]: Ixa + бевацизумаб, N = 46; [B]: Ixa + бевацизумаб, N = 45; [C]: паклитаксел + бевацизумаб, N = 32	[A] Ixa 16 мг/м ² в дни 1, 8 и 15 каждые 28 дней + бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед.; [B] Ixa (в соответствии с данными обследования) + бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед.; [C] паклитаксел 90 мг/м ² в/в каждые 2 нед. + бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед.	ЧОО [A]: 48% (95% ДИ, 32,9–63,1%) [B]: 71% (95% ДИ, 55,7–83,6%) [C]: 63% (95% ДИ, 43,7–78,9%) МБП (мес.) [A]: 9,6 (95% ДИ, 6,1–11,7) [B]: 11,9 (95% ДИ, 8,7–14,7) [C]: 13,5 (95% ДИ, 10,0–18,2)

Примечание. Рекомендемая доза иксзепеллона составляет 40 мг/м² в/в в течение 3 часов каждые 3 нед. Дозировка для пациентов с площадью поверхности тела более 2,2 м² должна рассчитываться на основе дозировки для пациентов с площадью тела 2,2 м²; ДИ: доверительный интервал; ЭР: эстрогеновый рецептор; HER2: HER2-позитивный; ОР: отношение рисков; ЧОО: частота объективного ответа; ПЗ: прогрессирование заболевания; МБП: медиана выживаемости без прогрессирования; ЧО: частичный ответ; СЗ: стабилизация заболевания.

режимы сравнивали с комбинацией паклитаксела и бевацизумаба (90 мг/м² 1 раз в неделю плюс бевацизумаб в той же дозе и режиме, что и в подгруппе А; подгруппа С (n = 32)) [41]. Окончательные результаты показали, что ЧОО не имела существенного различия среди 3 подгрупп (ЧОО 48% [32,9–063,1], 71% [55,7–83,6], 63% [43,7–78,9] в подгруппах А, В и С соответственно) (табл. 2). Аналогичным образом средний показатель выживаемости без прогрессирования также не имел существенных различий (9,6 мес. [6,1–11,7], 11,9 мес. [8,7–14,7], 13,5 мес. [10,0–18,2] в группах А, В, С соответственно). Было установлено, что применение иксабепилона как в еженедельном режиме, так и 1 раз в 3 нед. столь же эффективно, как и применение паклитаксела в сочетании с бевацизумабом [41]. Наиболее значимые негематологические и гематологические нежелательные явления 3-й и 4-й степени, связанные с лечением, включали в себя периферическую сенсорную нейропатию (18%, 24%, 25% в подгруппах А, В, С соответственно) и нейтропению (16%, 60%, 22% в подгруппах А, В, С соответственно). Частота развития фебрильной нейтропении составляла ≤2,2% во всех подгруппах. Иксабепилон, по-видимому, не усугублял профиль токсичности бевацизумаба, так как частота побочных эффектов была сходной с таковой, наблюдаемой при использовании иксабепилона в монорежиме в тех же дозах.

Профиль клинической эффективности и переносимости, продемонстрированный с использованием иксабепилона в сочетании с бевацизумабом – еженедельно или каждые 3 нед., был сопоставим с таковым, наблюдавшимся в исследовании 3-й фазы Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) 2100, в котором оценивалось применение бевацизумаба в комбинации с паклитакселом и монотерапия паклитакселом [42]. Описанное исследование 2-й фазы, оценивающее эффективность иксабепилона в сочетании с бевацизумабом, – первое исследование, сравнившее еженедельный режим введения иксабепилона с утвержденным режимом применения – каждые 3 нед. Окончательные результаты сравнительного анализа исследования 2-й фазы еженедельного применения иксабепилона (16 мг/м²) или его введения каждые 3 нед. (40 мг/м²) для 176 пациентов с мРМЖ показали, что оба режима имеют приемлемый профиль безопасности [43]. По сравнению с еженедельным режимом при введении препарата 1 раз в 3 нед. ЧОО составила 8% (95% ДИ, 2,5–16,8) против 14% (95% ДИ, 6,9–24,1) соответственно (P = 0,23). Медиана ОВ составила 13,4 мес. против 15,0 мес. соответственно (P = 0,21); МБП – 2,8 мес. против 5,1 мес. соответственно (P = 0,09). Эти результаты указывают на преимущества режима введения препарата 1 раз в 3 нед. по сравнению с еженедельным введением. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени были отмечены у 28% пациентов, получавших еженедельную терапию, и у 69% пациентов, получавших 3-недельную терапию. Еженедельный режим лучше переносился: негематологические и гематологические нежелательные явления включали в себя нейропатию (11% против 20%) и нейтропению (7% против 40%).

Иксабепилон + трастузумаб + карбоплатин. Исследования показали, что добавление трастузумаба к химиотерапии увеличивает клиническую эффективность при лечении пациентов с гиперэкспрессией HER2 в опухоли (табл. 2). В рамках исследования 1-й фазы комбинированная терапия продемонстрировала переносимость иксабепилона с карбоплатином [44, 45, 48]. Исследование 2-й фазы иксабепилона в сочетании с трастузумабом продемонстрировало клинически значимые результаты лечения у пациентов с HER2-положительным мРМЖ [49]. В общей сложности 59 пациентов получали лечение комбинацией иксабепилона с еженедельным в/в введением в дозе 15 мг/м²; карбоплатина АUC 2 (в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла при максимальном количестве циклов, равном 6) и еженедельного трастузумаба до прогрессирования заболевания. У 39 пациентов была подтверждена гиперэкспрессия HER2 (3+ посредством иммуногистохимического метода или амплификации генов методом флуоресцентной гибридизации in situ).

Иксабепилон продемонстрировал достаточно высокую противоопухолевую активность для неоадьювантной монокимиотерапии (pCR = 17%). Большинство токсических эффектов лечения были управляемыми и варьировали от легкой до умеренной степени

Для всех пациентов, получавших лечение, МБП составляла 44% (95% ДИ, 31–58%). Для пациентов с амплифицированным HER2 МБП была сопоставимой (42%, 95% ДИ, 26–58%). Было определено, что токсичность, связанная с лечением, является управляемой и низкой, наиболее значимым гематологическим осложнением 3–4-й степени тяжести явилась нейтропения (49,1%). Негематологические осложнения терапии были преимущественно умеренными. Наиболее распространенными токсическими эффектами 3-й степени были утомляемость (11,9%) и сенсорная нейропатия (6,8%). Только у одного пациента (1,7%) наблюдался тромбоз 4-й степени (табл. 3). Несмотря на клиническую эффективность в качестве терапии первой линии для HER2-положительных пациентов с мРМЖ, добавление иксабепилона к карбоплатину и еженедельному введению трастузумаба не соответствовало первичной цели исследования. Однако этот режим хорошо переносился: профиль эффективности и токсичности соответствовал профилю паклитаксела в сочетании с карбоплатином и трастузумабом.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИКСАБЕПИЛОНОМ В КОМБИНАЦИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ мРМЖ

Оценка качества жизни (QOL или КЖ) важна для более полного понимания эффектов новых схем химиотерапии, особенно при наличии различий в преимуществах и рисках для пациентов. Необходимо лечение, которое не только увеличивает выживаемость пациентов

Таблица 3. Побочные эффекты 3-й и 4-й степени, связанные с лечением, у пациентов с прогрессированием на фоне неоадьювантной терапии и терапии первой линии РМЖ

	Распространенный РМЖ				Первая линия терапии				Неоадьювантная терапия		
	Ихa в качестве монотерапии	Ихa + С	Ихa + Carb + Т	Ихa в качестве монотерапии	Ихa + В	Ихa + В	Р + В	Ихa + С		С	
Источник	E. A. Perez et al., 2007 [37]	E. Thomas et al., 2007 [39]	S. Moulder et al., 2010 [44]	H. Roch'e et al., 2007 [46]	H. S. Rugo et al., 2010 [41]	J. Jassem et al., 2012 [40]				J. Baselga et al., 2009 [50]	
Выборка пациентов	Устойчивые к А, Т, С	Устойчивые к А и Т	HER2+ подтвержденное ИГХ [3+] и/или FISH	Устойчивые к А	мРМЖ без предварительной химиотерапии	мРМЖ без предварительной химиотерапии				Без предварительной химиотерапии или лучевой терапии	
Количество пациентов	126	49	375	39	65	46	45	32	149	144	161
Дозировка	В соответствии с площадью поверхности тела* (С: 2000 мг/м ² в дни 1–14 21-дневного цикла)	В соответствии с площадью поверхности тела* (С: 2500 мг/м ² в дни 1–14 21-дневного цикла)	С: 2000 мг/м ² в дни 1–14 21-дневного цикла	В соответствии с площадью поверхности тела*	В соответствии с площадью поверхности тела*	[В]	[С]	[D]	[E]	[F]	4 цикла монохимиотерапии Ихa
Гематологические побочные эффекты 3–4-й степени (%)											
Фебрильная нейтропения	3	10	5	0	6	0	2.2	0	5	1	3
Нейтропения	54	53	68	49	58	16	60	22	74	9	14
Негематологические побочные эффекты 3–4-й степени (%)											
Сенсорная ПН	14	12	21	4	20	18	24	25	21	0	1
Моторная ПН	1	0	5	0	5	НП	НП	НП	3	0	1

Примечания: 1. [А] Ихa 1.5 мг/м² в/в и карбоплатин АUC 2 в/в в дни 1, 8 и 15 каждые 28 дней + трасстузумаб еженедельно (негрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг, в/в) на протяжении курса химиотерапии, затем 6 мг/кг в/в каждые 3 нед.; [В] Ихa 1.6 мг/м² в/в в дни 1, 8 и 15 каждые 28 дней + бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед.; [С] Ихa (в соответствии с данными обследования*) + бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед.; [D] паклитаксел 90 мг/м² в/в каждые 2 нед. + бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед.; [E] Ихa (в соответствии с данными обследования) + капецитабин перорально 1000 мг/м² в дни 1–14, каждые 3 нед.; [F] капецитабин 1250 мг/м² в качестве монотерапии в дни 1–14 каждые 3 нед.
 2. Сенсорная нейтропения оценивалась в соответствии с симптомами, о которых сообщил пациент; нейросенсорные исследования не проводились.
 В: бевацизумаб; РМЖ: рак молочной железы; С: капецитабин; Carb: карбоплатин; FISH: флуоресцентная гибридизация in situ; ИГХ: иммуногистохимический анализ; Ихa: исксабепилон; NP: не предоставлялись; мРМЖ: метастатический рак молочной железы; P: паклитаксел; PN: периферическая нейропатия; T: трасстузумаб.
 * Рекомендуемая доза исксабепилона составляет 40 мг/м² в/в в течение 3 часов каждые 3 нед. Дозы для пациентов с площадью поверхности тела более 2,2 м² должны быть рассчитаны на основе доз для пациентов с площадью поверхности тела 2,2 м².

с мРМЖ, но и улучшает их качество жизни. Субъективную оценку результатов лечения важно сравнивать, используя единый показатель, который оценивает КЖ пациентов. Метод с поправкой на качество времени без симптомов или токсичности (Quality-adjusted time without symptoms or toxicity method (Q-TWiST)) дает оценку качества и количества времени жизни, используя одну шкалу, сравнивая проявления заболевания и исходы, связанные с лечением, а также включает аспекты КЖ с точки зрения пациента.

По сравнению с капецитабином в монорежиме, комбинация иксабепилона с капецитабином показала свою эффективность в первой линии терапии по показателям ЧОО и МБП у пациенток с ранним рецидивом заболевания после проведенной адъювантной химиотерапии

С помощью метода Q-TWiST оценивался риск-польза данных исследования CA163-046, где сравнивалась терапия иксабепилоном в комбинации с капецитабином и монотерапия капецитабином. Наблюдалось статистически значимое различие между группами в отношении разницы показателей функциональной оценки противоопухолевой терапии и индекса симптомов РМЖ (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Breast Symptom Index (FBSI)), благоприятствовавших группе монотерапии капецитабином ($P = 0,0002$), но никаких различий не наблюдалось после корректировки на смертность. Все комбинации в отношении рецидива и токсичности приводили к наблюдаемому различию в выживаемости с поправкой на КЖ, благоприятствующей комбинированной терапии. Было также установлено, что выживаемость с поправкой на КЖ была выше для группы комбинированной терапии (42,2 против 38,4 нед.). Метод

Q-TWiST подтвердил положительное соотношение выгод и рисков для комбинации иксабепилона и капецитабина у пациентов с распространенным или метастатическим РМЖ, несмотря на потенциальную возможность дополнительной токсичности при комбинированной терапии.

Выводы

Основной целью терапии РМЖ является оптимальное лечение, направленное на максимальное продление и улучшение КЖ больных. Выбор наиболее подходящего метода в этой ситуации требует тщательной оценки характеристик опухоли (подтипа заболевания и локализации) и связанных с пациентом факторов (профиль состояния и профиль токсичности). Фактически при выборе лечения для различных доступных противоопухолевых агентов должен учитываться терапевтический индекс, чтобы обеспечить более персонализированный подход. В крупных проспективных клинических исследованиях иксабепилон доказал свою клиническую эффективность и управляемый профиль токсичности у больных с прогрессированием заболевания после антрациклиновых антибиотиков и таксанов. Более того, эффективность, проявленная на опухолевых моделях, резистентных к таксанам (гиперэкспрессия β -тубулина), и демонстрация прогностической ценности tau-экспрессии в первичной ткани опухоли молочной железы может способствовать в дальнейшем более точному отбору пациентов, имеющих возможность получить максимально эффективную терапию иксабепилоном как в самостоятельном варианте, так и в качестве комбинированной терапии первичной опухоли и метастатического РМЖ. В дальнейших исследованиях следует изучить роль иксабепилона в неoadъювантном режиме в сочетании с биологически активными препаратами для дальнейшей оценки лечения пациентов с более ранними стадиями заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Desantis C, Siegel R, Bandi P, and Jamal A. Breast cancer statistics 2011. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(6): 408–418.
- Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Опухоли репродуктивной системы. М.: Рекламно-издательская группа МераПро, 2013. / Semiglazov VF, Paltuev RM, Semiglazova TY, et al. Tumors of reproductive system. M.: Advertising and Publishing Group MegaPro, 2013.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю. Руководство по лечению рака молочной железы. 2016, 155с. / Semiglazov VF, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Paltuev RM, Dashyan GA, Semiglazova TY. Guide to treatment of breast cancer. 2016, 155.
- Семиглазов В.В., Жабина А.С., Осипов М.А., Котова З.С. Клименко В.В. и соавт. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. Современная онкология, 2015, 17(1): 19-24. / Semiglazov VV, Zhabina AS, Osipov MA, Kotova Z.S., Klimentko V.V. Et al. Quality of life is a criterion of the effectiveness of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. Modern Oncology, 2015, 17(1): 19-24.
- Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей. Вopr. онкологии, 2001, 47(4): 388-394. / Semiglazova TY, Gershanovich ML. Peroral fluoropyrimidines in chemical therapy of malignant tumours. Vopr onkologii, 2001, 47(4): 388-394.
- Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Кселода (капецитабин) в лечении диссеминированного рака молочной железы после исчерпанного эффекта антрациклинов и таксанов. Вopr. онкологии, 2001, 47(3): 298-302. / Semiglazova TY, Gershanovich ML. Xeloda (capecitabine) in therapy of disseminated mammary gland cancer after the exhausted effect of anthracyclines and taxanes. Vopr onkologii, 2001, 47(3): 298-302.
- Semiglazova T, Gershanovich M. The efficacy of Capecitabine (Xeloda) in Anthracycline-refractory and Anthracycline and Docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21(2061): 164.
- Семиглазова Т.Ю., Ключев В.А., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Ткаченко Е.В., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Новые возможности улучшения продолжительности и качества жизни: эрибулин в лечении больных диссеминированным раком молочной железы. Современная онкология, 2016, 18(2): 29-35. / Semiglazova TY, Klyuchev VA, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Dashyan GA, Paltuev RM, Tkachenko EV, Donskikh RV, Semiglazov VF. New possibilities for improving the duration and quality of life: Erybulin in the treatment of patients with disseminated breast cancer. Modern oncology, 2016, 18(2): 29-35.
- Guarneriand V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. Oncologist, 2009, 14(7): 645–656.

10. Perou CM, Sørile T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
11. Fojo AT and Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Seminars in Oncology*, 2005, 32(7): 53-58.
12. Geney R, Ungureanu IM, Li D, and Ojima I. Overcoming multidrug resistance in taxane chemotherapy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2002, 40(9): 918-925.
13. Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annual Review of Medicine*, 1997, 48: 353-374.
14. Hudis CA and Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *The oncologist*, 2011, 16 (1): 1-11.
15. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, and Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7280-7295.
16. Hari M, Yang H, Zeng C, Canizales M, and Cabral F. Expression of class III β -tubulin reduces microtubule assembly and confers resistance to paclitaxel. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 2003, 56(1): 45-56.
17. Shalli K, Brown I, Heys SD and Schofield AC. Alterations of β -tubulin isotypes in breast cancer cells resistant to docetaxel. *FASEB Journal*, 2005, 19(10): 1299-1301.
18. Tommasi S, Mangia A, Lacalmitaeta R. Cytoskeleton and paclitaxel sensitivity in breast cancer: the role of β -tubulins. *International Journal of Cancer*, 2007, 120(10): 2078-2085.
19. Alli E, Sharma VB, Sunderesakumar P, and Ford JM. Defective repair of oxidative DNA damage in triple-negative breast cancer confers sensitivity to inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase. *Cancer Research*, 2009, 69(8): 3589-3596.
20. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(44): 17079-17084.
21. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 2005, 434(7035): 913-917.
22. Farmer H, McCabe H, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005, 434(7035): 917-921.
23. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(3): 205-214.
24. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(15s), abstract 1007.
25. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, 2011, 377(9769): 914-923.
26. Bode CJ, Gupta ML, Rei EA, Suprenant KA, Georg GI, and Himes RH. Etoposide and paclitaxel: unexpected eddierences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry*, 2002, 41(12): 3870-3874.
27. Bollag DM, McQueney PA, Zhu J et al. Etoposides, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Research*, 1995, 55(11): 2325-2333.
28. Giannakakou P, Gussio R, Nogales E et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(6): 2904-2909.
29. Chuang E, Wiener N, Christos P et al. Phase I trial of ixabepilone plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with adenocarcinoma of breast or ovary. *Annals of Oncology*, 2010, 21(10): 2075-2080.
30. Hunt JT. Discovery of Ixabepilone. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(2): 275-281.
31. Lee FY, Borzilleri R, Fairchild CR, et al. BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy. *Clinical Cancer Research*, 2001, 7(5): 1429-1437.
32. Jordan M, Miller H, Ni L, et al. The Pat-21 breast cancer model derived from a patient with primary taxol resistance recapitulates the phenotype of its origin, has altered β -tubulin expression and is sensitive to ixabepilone. *in Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting*, 2006, abstract LB-280, Washington, DC, USA.
33. Perez EA, Patel T, and Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 121(2): 261-271.
34. Lee FY, Smykla R, Johnston K, et al. Preclinical efficacy spectrum and pharmacokinetics of ixabepilone. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009, 63(2): 201-212.
35. Rivera E, Lee J, and Davies A. Clinical development of ixabepilone and other epothilones in patients with advanced solid tumors. *Oncologist*, 2008, 13(12): 1207-1223.
36. Goodin S, Kane MP, and Rubin EH. Epothilones: mechanism of action and biologic activity. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(10): 2015-2025.
37. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3407-3414.
38. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(20): 3256-3263.
39. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(33): 5210-5217.
40. Jassem J, Fein L, Karwal M, et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies. *Breast*, 2012, 21(1): 89-94.
41. Rugo HS, Campone M, Amadori D, et al. Randomized phase II study of weekly versus every-3-week ixabepilone plus bevacizumab (ixa/bev) versus paclitaxel plus bevacizumab (pac/bev) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): final results. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(15s): 1040.
42. Miller K, Wang M, Galow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(26): 2666-2676.
43. Smith JW, Vukelja SJ, Rabe AC et al. Final results of a phase II randomized trial of weekly or every-3-week ixabepilone in metastatic breast cancer (MBC). *in Proceedings of the Breast Cancer Symposium*, 2010, Abstract 268.
44. Moulder S, Li H, Wang M, et al. A phase II trial of trastuzumab plus weekly ixabepilone and carboplatin in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 119(3): 663-671.
45. Awada A, Piccart MJ, Jones SF, et al. Phase I dose escalation study of weekly ixabepilone, an epothilone analog, in patients with advanced solid tumors who have failed standard therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009, 63(3): 417-425.
46. Roch'e H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3415-3420.
47. Thomas E, Taberner J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3399-3406.
48. Plummer R, Woll P, Fyfeetal D. A phase I and pharmacokinetic study of Ixabepilone in combination with carboplatin in patients with advanced solid malignancies. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(24): 8288-8294.
49. Tolaney SM, Najita J, Chen W, et al. A phase II study of ixabepilone plus trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Cancer Research*, 2009, 69, abstract 3137.
50. Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A. et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neo-adjuvant treatment for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(4): 526-534.
51. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(13): 2019-2027.
52. Wardley A. Capecitabine: expanding options for the treatment of patients with early or locally advanced breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11(1): 20-26.
53. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, and Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2001, 30: 96-102.
54. Rosenberger KJ, Ross JL, Feinstein HE, Feinstein SC, and Israealachvili J. Complementary dimerization of microtubule-associated tau protein: implications for microtubule bundling and tau-mediated pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(21): 7445-7450.
55. Felgner H, Frank R, Biernat J, et al. Domains of neuronal microtubule-associated proteins and flexural rigidity of microtubules. *Journal of Cell Biology*, 1997, 138(5): 1067-1075.
56. Choi MC, Raviv U, Miller HP, et al. Human microtubule associated-protein tau regulates the number of protofilaments in microtubules: a synchrotron X-ray scattering study. *Biophysical Journal*, 2009, 97(2): 519-527.
57. Katherine H, Rak Tkaczuk. Ixabepilone as Monotherapy or in Combination with Capecitabine for the Treatment of Advanced Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2011, 5: 1-14.
58. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society, 2016.