

# Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы

**А.И. Стукань**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru

**А.Ю. Горяинова**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru

**С.В. Шаров**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-8715-2992

**Д.В. Андреев**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-3041-520X, dva72dva@gmail.com

**Е.В. Лымарь**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru

<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

## Резюме

Во всем мире метастатический рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре смертности среди женщин с онкологическими заболеваниями. При этом, несмотря на улучшение показателей раннего скрининга, а также внедрение в клиническую практику таргетной терапии, контроль метастатического заболевания остается значимой проблемой для клинической онкологии. Повышение стволовости опухоли и эпителиально-мезенхимальный переход в первичной опухоли приводят к пластичности опухолевой клетки. Это выражается в прогрессировании заболевания, резистентности к проводимой терапии и появлению отдаленных метастазов. Многочисленные сигнальные пути, в т. ч. PI3K/APK, STAT3, Wnt, Hedgehog и Notch, играют ключевую роль в поддержании клеточной пластичности при РМЖ. Понимание клеточных механизмов пластичности клеток РМЖ с развитием множественной лекарственной устойчивости является необходимым условием для разработки эффективных терапевтических стратегий против метастатического РМЖ в поздних линиях терапии. В статье представлен обзор современных данных о биологическом механизме метастатического каскада и резистентности к терапии. Именно с позиций пластичности опухолевой клетки и повышения стволовости опухоли рассмотрена резистентность к лечению. Проанализирована эффективность иксабепилона в случае его применения в поздней линии терапии гормон-рецептор-позитивного РМЖ с множественной лекарственной резистентностью.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастатический рак, опухолевая стволовая клетка, множественная лекарственная резистентность, иксабепилон

**Для цитирования:** Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В., Андреев Д.В., Лымарь Е.В. Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2021;(9):138–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-138-146>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Mechanisms of metastasis and development of resistance to therapy in breast cancer. A clinical case of the effectiveness of ixabepilone in hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance

**Anastasia I. Stukan**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru

**Alla Y. Goryainova**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru

**Sergey V. Sharov**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-8715-2992

**Dmitriy V. Andreev**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-3041-520X, dva72dva@gmail.com

**Elena V. Lyumar**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru

<sup>1</sup> Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

**Abstract**

Metastatic breast cancer occupies a leading position in the structure of mortality among women with oncological diseases worldwide. At the same time, the control of metastatic disease remains a significant problem for clinical oncology despite the improvement of early screening indicators, as well as the introduction of targeted therapy in clinical practice. An increase in the tumor stemness and the epithelial-mesenchymal transition in the primary tumor leads to the plasticity of the tumor cell. This is realized in the progression of the disease, resistance to the therapy and the appearance of distant metastases. Numerous signaling pathways, including PI3K/APK, STAT3, Wnt, Hedgehog, and Notch, play a key role in maintaining cellular plasticity in breast cancer. Understanding the cellular mechanisms of breast cancer cell plasticity with the development of multidrug resistance is a prerequisite for the development of effective therapeutic strategies against metastatic breast cancer in late-line therapy. The article presents an overview of the current understanding of the biological mechanism of the metastatic cascade and resistance to therapy. It is from the point of view of the plasticity of the tumor cell and the increase in the stemness of the tumor that the resistance to treatment is considered. The effectiveness of the representative of Ixabepilone was analyzed in the case of its use in the late-line therapy of hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance.

**Keywords** breast cancer, metastatic cancer, tumor stem cell, multidrug resistance, ixabepilone

**For citation:** Stukan A.I., Goryainova A.Y., Sharov S.V., Andreev D.V., Lymar E.V. Mechanisms of metastasis and development of resistance to therapy in breast cancer. A clinical case of the effectiveness of ixabepilone in hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-138-146>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения в мире [1]. Ежегодно, начиная с 1990 г., смертность от PMЖ демонстрирует прирост с 1,8 до 3,4% [2]. На сегодняшний момент PMЖ остается лидером среди причин смерти среди женщин от онкологических заболеваний, унося ежегодно более 600 тыс. жизней [1, 3]. При этом более 90% женщин умирают именно от метастатического заболевания [4]. В настоящее время возможности его лечения ограничены вне зависимости от типа PMЖ, и медиана общей выживаемости (ОВ) остается на уровне 1–5 лет [5]. Именно поэтому понимание клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к распространению опухолевых клеток, а также формирования метастатических очагов является критичным моментом в развитии новых терапевтических стратегий метастатического заболевания.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Наиболее часто метастазирование PMЖ происходит в кости, печень, легкие, головной мозг. При этом для формирования метастазов орган-мишень различен в зависимости от фенотипа PMЖ [6]. Значимую роль в формировании метастатического очага при PMЖ играет преметастатическая ниша. В нормальных условиях микроокружение является значимым регулятором в стромальных стволовых клетках организма [7]. Микроокружение опухоли (МО) состоит из внеклеточного матрикса, клеток стромы, иммунокомпетентных клеток, факторов роста и метаболически активных соединений [8]. В широком смысле МО является поддерживающей средой для стволовой опухолевой клетки. При этом ниша включает факторы микроокружения опухоли, промотирующие индукцию и под-

держание фенотипа стволовой клетки, защищая ее от влияний противоопухолевого лечения. Внеклеточный матрикс является главным компонентом опухолевого микроокружения и играет ведущую роль в биологии клеток, включая их дифференцировку. Внеклеточный матрикс вовлечен в передачу сигналов, что определяет судьбу клетки, поддерживая баланс между самообновлением и дифференцировкой в популяции стволовых клеток [9, 10]. В исследованиях показано, что эндотелиальные клетки индуцируют и поддерживают способность к самообновлению стволовых клеток PMЖ путем активации сигнального пути Notch, повышая их резистентность к радиотерапии [10–12]. Миофибробласты играют важную роль в реактивации сигнального пути Wnt, приводя к дедифференцировке опухолевых клеток. Также показано, что TGF- $\beta$  и другие факторы, индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), не только регулируют стволовость, но и стимулируют пролиферацию пула опухолевых стволовых клеток, повышая инвазивность и метастатический потенциал PMЖ [13]. К факторам, вызывающим дедифференцировку опухолевых клеток, относят гипоксию и воспаление, вызванные клеточной гибелью [14–16]. К гиперактивации генов, сопряженных со стволовостью, – инвазивности, резистентности к терапии, самообновлению – приводят факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs) [17]. Кроме этого, показано, что ацидоз вне зависимости от доступа кислорода приводит к появлению стволовых клеток [18]. Процессы, сопровождающие клеточную смерть, – апоптоз и индуцированный терапией некроз – стимулируют опухолевый потенциал клеток микроокружения, промотируя процессы дедифференцировки. Лучевая терапия стимулирует образование стволовых клеток при PMЖ, обладающих опухолевым потенциалом. Так, ниша может определять степень стволовости клеток, приводя к появлению более дифференцированных фенотипов или поддерживать их в стволовом состоянии [19].

Хемокины представляют собой группу низкомолекулярных белков, которые связываются с хемокиновыми рецепторами и участвуют в миграционной активности клеток, воспалении. Хемокины и их рецепторы определяют формирование метастатических очагов. Рецепторы хемокинов CXCR4 и CCR7 в большом количестве экспрессируются на клетках РМЖ и в метастатических очагах, а активация этих сигнальных механизмов индуцирует хемотаксис и инвазивность. CXCL12 является единственным лигандом для CXCR4, а его высокая экспрессия обнаружена в легких, костях, печени, лимфоузлах. Таким образом, сигнальный механизм CXCL12 – CXCR4 может служить мишенью в лечении метастатического РМЖ, учитывая непосредственное влияние на формирование метастазов [20].

Остеолитические костные метастазы РМЖ являются основной причиной инвалидизации пациентов. Метастатическое поражение костной системы составляет 70% в сравнении с другими локализациями метастазов. При этом люминальные подтипы демонстрируют большую частоту костных метастазов по сравнению с другими подтипами [21]. Показано, что клетки РМЖ, достигая костных структур, способны влиять на функционирование остеобластов и остеокластов [22]. При этом цитокины, хемокины и другие факторы роста поддерживают процесс формирования метастазов. Разрушение костной ткани опухолевыми клетками приводит к образованию метастаза с участием трансформирующего фактора роста TGF и регулируемых им генов, что приводит к экспрессии CTGF и IL11.

Метастатическое поражение легких при РМЖ зачастую ассоциировано с плохим прогнозом [23]. Интересны данные о повышении экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN при метастазах в легких. Известно, что PTEN регулирует ЭМП, влияя на клеточную подвижность и хемотаксис, связанные с CXCR4 [24]. Показатели выживаемости больных РМЖ с метастазами в легких остаются на очень низком уровне, несмотря на возможности химиотерапии, лучевой терапии, таргетного лечения. Выявлена роль сигнального пути Notch в выживаемости, самообновлении, апоптозе клеток РМЖ ввиду активации ЭМП [25]. Сигнальный механизм Wnt/ $\beta$ -катенин играет значимую роль в канцерогенезе РМЖ, а показателем активации является ядерная локализация  $\beta$ -катенина. В исследованиях показано, что активация сигнального механизма Wnt/ $\beta$ -катенина ассоциирована с плохим прогнозом [20]. Сигнальный путь Hedgehog при РМЖ также регулирует миграционные способности стволовой клетки [26]. В целом сигнальные механизмы Hedgehog, Notch и Wnt влияют на поведение опухолевых клеток и метастатический процесс.

### ОПУХОЛЕВАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) РМЖ представляют собой небольшую популяцию клеток со специфичным набором молекулярных маркеров – CD44+/CD24–, High Aldehyde Dehydrogenase 1 (ALDH1(high)) и CD133+ [27, 28]. Взгляды на происхождение ОСК РМЖ до сих пор противоречивы. Ввиду способности к самообновлению и дифференцировке

многие исследователи уверены в ее появлении из стволовых клеток молочной железы или прогениторой клетки. Это подтверждается тем, что ОСК РМЖ имеет сходные черты и свойства с нормальными СК молочной железы или с частично дифференцированными прогениторными клетками [29, 30]. С другой стороны, есть данные о возможности происхождения ОСК из дифференцированных клеток молочной железы [31–33]. Маркер CD44+/CD24– выявляется на мезенхимальноподобных ОСК, в то время как высокий уровень экспрессии ALDH1 выявлен на эпителиальных ОСК. Важно понимать, что ОСК РМЖ пластичны в плане перехода в эпителиальное и мезенхимальное состояния. При этом клетки с экспрессией обоих маркеров обладают наибольшим опухоль-иницирующим потенциалом [29]. Таким образом, стволовость и ЭМП могут координированно регулировать механизмы опухолевой инициации, и, возможно, они играют роль в метастатическом процессе. Последующие исследования продемонстрировали более широкие возможности пластичности ОСК РМЖ с возможностью дифференцировки в эндотелиальные клетки для построения сосудистой сети [34]. В то время как опухоль-иницирующая способность опухолевых клеток может зависеть от стволовости клеток, это свойство может быть не сопряжено в полной мере с эпителиальным или мезенхимальным состоянием. В исследовании С. Kröger et al. показано, что существует гибридный эпителиально-мезенхимальный фенотип клеток РМЖ с коэкспрессией маркеров и выделен по маркерам CD104+/CD44hi. При этом сочетание клеток с изолированной экспрессией эпителиальных или мезенхиальных маркеров не превосходит туморогенный потенциал гибридных эпителиально-мезенхимальных клеток [35].

### ПЛАСТИЧНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на первичную эффективность химиотерапии в отношении опухоли, зачастую к препаратам развивается множественная лекарственная резистентность (МЛР). Установлено несколько механизмов МЛР: повышение экскреции препаратов при помощи мембранных белков-транспортеров, так называемых помп Р-гликопротеина (P-gp), белка подсемейства ABCB1; снижение транспортировки препаратов в клетку; активация ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты – цитохром P450 и глутатион S-трансфераза; активация системы репарации ДНК; уклонение от апоптоза. Понимание патогенетических основ этих механизмов привело к разработке стратегий преодоления резистентности. Кроме этого, модель опухолевой стволовой клетки описывает связь ОСК с множественной лекарственной резистентностью. Так, в ОСК повышена активация генов ABC-транспортеров и других генов, ответственных за резистентность ОСК к химиотерапии. Кроме того, ОСК имеют низкую скорость клеточного цикла и поэтому менее подвержены повреждению химиотерапевтическими агентами в сравнении с быстро делящимися клетками. В дополнение к известным ABC-транспортерам идентифицированы другие механизмы резистентности ОСК, в т. ч. повышение экспрессии

альдегиддегидрогеназ (ALDHs), ЭМП, эпигенетические модификации, факторы микроокружения, такие как гипоксия, и активация сигнальных путей стволовости [36].

Наиболее активно изучаемым механизмом резистентности к лекарственной терапии является активация Р-гр, также известного как протеин множественной лекарственной резистентности, кодирующийся геном MDR1. Повышение активации гена MDR1 ассоциировано с ЭМП при резистентности РМЖ к доксорубину. Исследователи Q. Li et al. обнаружили, что клеточные культуры РМЖ MCF-7, резистентные к доксорубину, демонстрируют повышение инвазивных свойств [37].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что клетки РМЖ, резистентные к паклитакселу, доксорубину и 5-фторурацилу, подвержены ЭМП [38–40]. Также выявлено, что ЭР-позитивные клеточные линии РМЖ MCF-7 приобретают устойчивость к тамоксифену (MCF7-TamR) в процессе ЭМП [41]. Резистентные к тамоксифену клетки MCF7-TamR экспрессировали повышенный уровень мРНК Snail, виментина и N-кадгерина со снижением экспрессии E-кадгерина [42]. Кроме этого, ЭМП-фенотип ассоциирован с гиперэкспрессией HER2 на клетках РМЖ, резистентных к трастузумабу [43, 44].

В исследовании M. Mego et al. изучали мРНК транскрипты ЭМП-индуцирующих транскрипционных факторов (ТФ) Twist, Snail, Slug, ZEB1 и FOXC2 в опухолевых клетках из периферической крови 52 пациентов с РМЖ после неoadъювантной химиотерапии. Выявлено повышение ТФ ЭМП более чем в 15% случаев. Гиперэкспрессия ТФ ЭМП была выявлена в ЦОК у больных, получивших неoadъювантное лечение [45].

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Стратегии преодоления МЛР включают влияние на белки – транспортеры семейства ABC (ABCB1, ABCC1 и ABCG2), экспрессированные на ОСК и прогениторных клетках. Транспортеры имеют широкую лекарственную специфичность и выводят химические соединения из клетки, снижая их внутриклеточную концентрацию и биологические эффекты. Несколько химиотерапевтических агентов, изучаемых в клинических исследованиях, направлены на механизм выведения препаратов ABC-транспортерами, таких как таксаны и винкаалкалоиды (винбластин, винкристин), ДНК-повреждающие антрациклины (даунорубин, доксорубин), ингибиторы топоизомеразы (этопозид, топотекан), тирозинкиназные ингибиторы (дазатиниб, гефитиниб). Ввиду этих обстоятельств развитие стратегий влияния на ABC-транспортеры является важным спектром исследований в онкологии [46]. Существует 3 возможных подхода, влияющих на эти механизмы: регуляция функции ABC-транспортеров с использованием конкурентных или аллостерических ингибиторов и антител против ABC-транспортеров; регуляции экспрессии генов ABC-транспортеров на уровне транскрипции или трансляции (трабектедин); использование слабых субстратов

к Р-гликопротеину (иксабепилон). До разработки иксабепилона предпринимались попытки таргетного влияния на ABC-транспортеры ингибиторами Р-гр первого, второго и третьего поколений. Было показано, что ингибиторы первого поколения имеют низкую аффинность и высокую токсичность. Препараты второго поколения зачастую имеют лекарственные взаимодействия. Препараты третьего поколения имеют преимущества относительно первого поколения, но их эффективность в клинических исследованиях не подтверждена. Ввиду того что нормальные стволовые клетки, включая гемопоэтические, соматические, мезенхимальные, также экспрессируют ABC-транспортеры, их ингибиторы обладают серьезными токсическими эффектами ввиду дисфункции костного мозга [47, 48]. По этой причине ожидалось данные по клинической эффективности иксабепилона благодаря его удовлетворительной переносимости. Как и таксаны, иксабепилон вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M, стабилизируя микротрубочки и вызывая их полимеризацию. Тем не менее иксабепилон обладает существенным отличием от таксанов ввиду наличия эффективности в отношении клеток, которые приобрели множественную лекарственную резистентность в случае предлеченности пациента за счет отсутствия выведения из клетки с помощью Р-гр. Таким образом, разработка препаратов, не являющихся субстратом для Р-гр, стала основной стратегией преодоления МЛР. Следом за иксабепилоном химические модификации паклитаксела и винбластин также увенчались успехом. Так, кабазитаксел и винфлулин продемонстрировали клиническую эффективность при раке предстательной железы и мочевого пузыря соответственно за счет цитотоксического действия на пул опухолевых стволовых клеток с гиперэкспрессией Р-гр [49].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИКСАБЕПИЛОНА В ПОЗДНЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГОРМОН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учитывая столь интересный механизм действия иксабепилона в отношении клеток, обладающих множественной лекарственной устойчивостью и свойствами стволовости, препарат был исследован у больных на поздних стадиях терапии. В монорежиме в стандартной дозировке 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой инфузии каждые три недели в исследовании 2-й фазы (BMS-247550) показана эффективность препарата у пациентов на фоне развившейся резистентности после антрациклинов, таксанов и капецитабина. При этом частота объективного ответа (ORR) составила 11,5%, медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) – 3,1 мес. [50, 51]. В комбинации с другими противоопухолевыми препаратами показаны эффективность и безопасность препарата. В исследовании C.A. Bunnell et al. продемонстрирована безопасность совместного использования иксабепилона и капецитабина у больных с мРМЖ, ранее пролеченных таксанами и антрациклинами [52]. В другом исследовании E.S. Thomas et al. установлено, что комбинация иксабепилона с капецитабином обладает адекватной переносимостью и эффективностью. В сравнении

с монотерапией капецитабином безрецидивная выживаемость иксабепилона составила 5,8 против 4,2 мес. у пациентов, получивших химиотерапию таксанами и антрациклинами. Пациенты получали иксабепилон в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в виде 3-часовой инфузии в первый день курса в сочетании с капецитабином 2 000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса; в контрольной группе пациенты получали капецитабин в монорежиме 2 500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса [53]. В крупном исследовании 3-й фазы с включением 1 221 пациентки также изучалась эффективность комбинации иксабепилона с капецитабином в сравнении с капецитабином в монорежиме у больных мРМЖ, ранее получивших антрациклины и таксаны. Схемы введения препаратов в двух группах были аналогичны предыдущему исследованию. Также был получен выигрыш в медиане ВВП в группе получивших комбинацию капецитабина с иксабепилоном – 6,2 против 4,2 мес. (ОР 0,79;  $p = 0,0005$ ). Частота объективного ответа составила 43 и 29% соответственно ( $p < 0,0001$ ) [54].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На клиническом примере далее продемонстрирована эффективность иксабепилона в комбинированной терапии совместно с капецитабином в поздней линии терапии РМЖ. В 2015 г. в Клинический онкологический диспансер № 1 Краснодара обратилась пациентка 1982 года рождения. На основании выполненных исследований был установлен диагноз «рак правой молочной железы T4bN3aM1 G2 IV St». Выполнена core-биопсия образования: инвазивный рак G2. Иммуногистохимическое исследование: ЭР +8, ПР +8, HER2/neu +1, Ki67 – 80%. По компьютерной томографии (КТ) от 8 июля 2015 г. выявлены признаки лимфогематогенной метастатической диссеминации в легких, склеротические костные метастазы, гидроперикард. Проведено 6 курсов по схеме доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>. Далее пациентка получала антиэстрогенную терапию тамоксифеном и золедроновую кислоту 4 мг в/в 1 раз в 28 дней. На фоне гормонотерапии выявлено прогрессирование заболева-

ния с увеличением количества костных метастазов, рост мягкотканых очагов. С марта 2016 г. проведено 8 курсов монокимиотерапии паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup>. Отмечено увеличение количества метастатических очагов в костных структурах. Назначена гормонотерапия ингибитором ароматазы анастрозолом 1 мг/сут на фоне овариальной супрессии агонистами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней) с последующей овариэктомией. На этом фоне отмечена стабилизация процесса.

С августа 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде лимфогенного канцероматоза легких, метастатического поражения костей, продолженного роста опухоли правой молочной железы. С сентября 2019 г. проводилась комбинированная гормонотерапия палбоциклибом 125 мг/сут в 1–21-й дни на фоне фулвестранта 500 мг в/м.

При контрольном обследовании по КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 11 марта 2020 г. выявлено увеличение числа и размеров левых подмышечных лимфоузлов. Выполнена биопсия подмышечного лимфоузла слева. При гистологическом исследовании подтвержден метастаз карциномы молочной железы. Рецепторный статус: ЭР – 80%, ПР – 90%, HER2/neu – отрицательный, Ki67 – 35%.

С апреля по май 2020 г. проведено 2 курса монокимиотерапии 4-й линии по схеме доксорубицин липосомальный 40 мг/м<sup>2</sup>. При обследовании в июне 2020 г. выявлена КТ-картина лимфогематогенного прогрессирования опухолевого процесса в легких: возникшие в динамике узловой рост в мягких тканях передней грудной стенки справа и правосторонняя подмышечная лимфаденопатия, подмышечная лимфаденопатия слева – отрицательная динамика, распространенный костный метастатический процесс со склеротизацией (рис. 1).

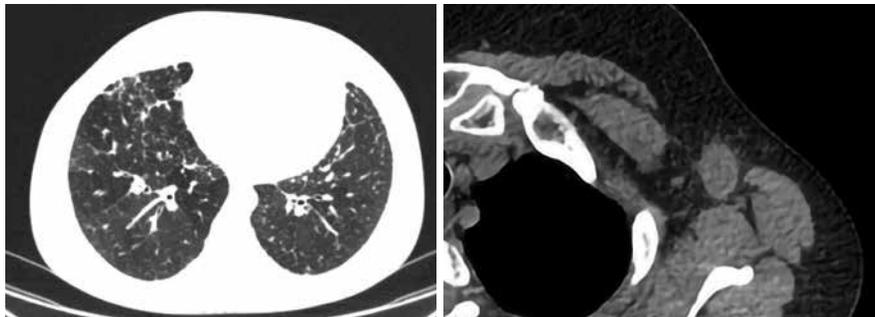
С июня по сентябрь 2020 г. проведено 5 курсов монокимиотерапии эрибулином 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. При контрольном обследовании после 5-го курса отмечено прогрессирование заболевания по RECIST 1.1. КТ от 18 сентября 2020 г.: увеличение очага на передней грудной стенке и лимфоузлов аксиллярной области слева, появление в указанных очагах болевого синдрома.

Объективно – появление болевого синдрома и увеличение образования в подмышечной области справа.

С октября 2020 г. назначена полихимиотерапия иксабепилоном 40 мг/м<sup>2</sup> 1 день в/в капельно и капецитабином 2 000 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни. Лечение проводится с 25%-й редукцией доз препаратов в связи с эпизодами гематологической токсичности 3-й степени в анамнезе после проведения 8-го курса терапии в стандартных дозировках. Переносимость удовлетворительная.

По результатам промежуточных обследований по КТ от 19 января и 20 апреля 2021 г. отмечается ста-

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 11 июня 2020 г.
- **Figure 1.** Computed tomography of the thoracic organs from June 11, 2020.



А. Прогрессирующее увеличение числа множественных до степени диссеминации двусторонних милиарных и мелкоочаговых образований в легких, по костальной и междолевой плевре, нарастающая крупноплетисто-сетчатая деформация интерстиция базальных отделов легких по типу лимфангоита.

Б. Состояние после тотальной биопсии лимфоузла подмышечной области слева на фоне нерезких постоперационных изменений, визуализация лимфоузла до 2,6 × 1,6 см – отрицательная динамика. Костные структуры: в телах С6, С7, Th1, Th2, передних отрезках 3-го, 4-го правых ребер, теле грудины определяются склеротические/склерозированные метастазы, в количестве и размерах динамики не претерпевают, отдельные единичные с нарастанием склеротизации в динамике.

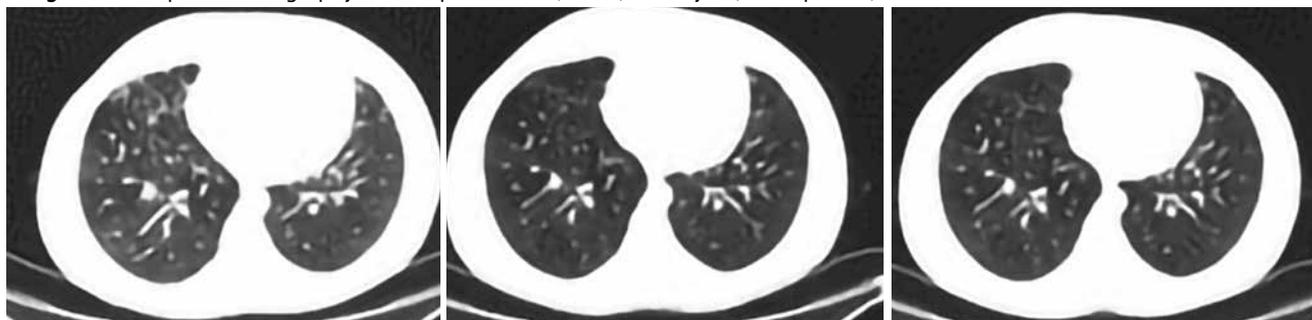
билизация заболевания по RECIST 1.1. Отмечена убедительная положительная динамика лимфогематогенного метастатического процесса в легких, узлового опухолевого роста в мягких тканях передней грудной стенки справа и двусторонней подмышечной лимфаденопатии. Распространенный костный метастатический процесс – без признаков прогрессирования. Пациентку не беспокоит болевой синдром, улучшилось общее самочувствие, объективно – исчезновение метастаза в мягкие ткани подмышечной области справа с образованием рубца (рис. 2, 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

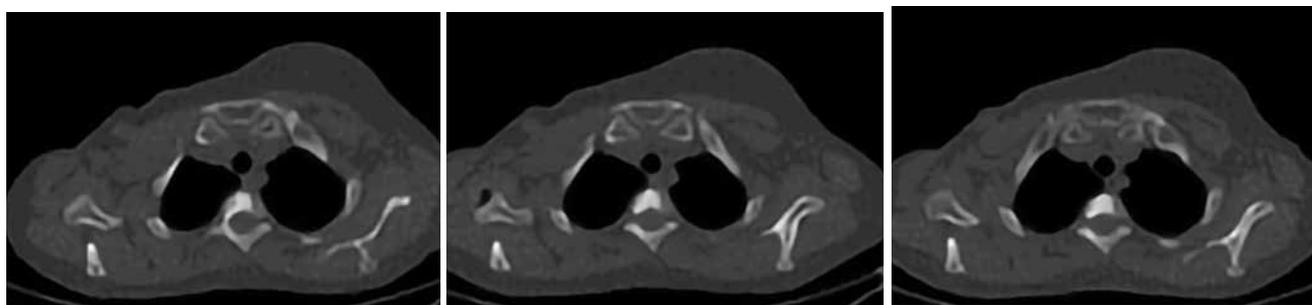
На данный момент пациентка находится в процессе 12-го курса терапии по указанной схеме. Признаков гематологической токсичности и неврологических нарушений не отмечено. С целью выявления мишеней таргетной терапии в апреле 2021 г. выполнен генетический анализ методом ПЦР на мутацию PIK3CA, мутации не выявлено. Также в ПЦР-анализе генов BRCA1 300T > G, BRCA1 4153delA, BRCA1 3819delGTAAA, BRCA1185delAG, BRCA1 3819delGTAAA, BRCA1 3875delGTC мутаций не обнаружено. Таким образом, при

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография от 18 сентября 2020, 19 января и 20 апреля 2021 г.

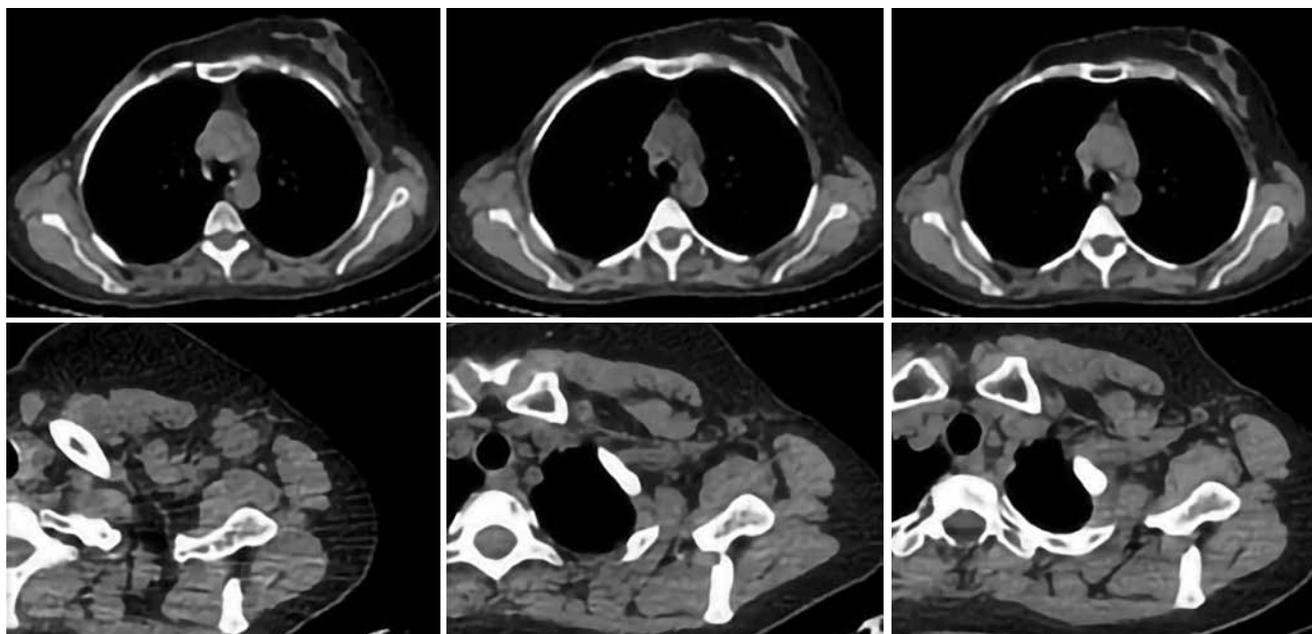
● **Figure 2.** Computed tomography from September 18, 2020, January 19, and April 20, 2021.



А. Убедительная положительная динамика лимфогематогенного метастатического процесса в легких: выраженный регресс зон полисегментарной крупноплетисто-сетчатой деформации интерстиция/лимфангита и значительная убыль ранее определяемых в множественном числе двусторонних милиарных и мелкоочаговых легочных и плевральных образований.



Б. Утрата достоверности КТ-визуализации узловых образований мягких тканей передней грудной стенки справа, соответственно указанной области определяется неравномерное плоскостное уплотнение тканей до костного грудного каркаса без деструкции и интраплеврального распространения. Сокращение подмышечных лимфоузлов билатерально численно и в размерах до не превышающих 0,6 см.



В. Стабильные склеротические/склерозированные метастазы в телах С6, С7, Th1, Th2 позвонков, теле, дужке и остистом отростке Th6, передних отрезках 3-го, 4-го правых ребер, теле грудины с тенденцией к нарастанию склеротизации.

● **Рисунок 3.** Демонстрация положительной динамики метастаза в мягкие ткани подмышечной области до (слева) и после (справа) лечения

● **Figure 3.** Demonstration of positive dynamics of axillary soft tissue metastasis before (left) and after (right) treatment



прогрессировании заболевания выбор терапии в представленном клиническом случае будет весьма затруднительным. В связи с этим в плане дообследования будет проведен анализ на герминальные и соматические мутации BRCA 1/2 методом секвенирования, а также на микросателлитную нестабильность и иммунологическое опухолевое микроокружение первичной опухоли и метастатических очагов при условии технической возможности выполнения биопсии.

Современная стратегия комбинированного гормонального лечения совместно с ингибиторами циклин-зависимых киназ в целевой группе гормон-рецептор-позитивных больных, несмотря на существенную эффективность, в некоторых случаях не имеет значимости по причине выявления специфичных мутаций, реализации клональной селекции и возможности наличия гормон-рецептор-негативного метастаза. Как установлено в исследованиях, на формирование метастатических очагов оказывают влияние преметастатическая ниша с определенным спектром цитокинов, процесс ЭМП и пластичность опухолевой стволовой клетки. Очевидно, что стратегии воздействия на ЭМП, ОСК будут в последующем рассмотрены в комплексе со стандартными схемами лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический РМЖ является весьма сложной проблемой для клинического онколога вне зависимости от первичного фенотипа опухоли. Кроме этого, гормон-

рецептор-позитивная опухоль является достаточно разнообразным заболеванием и характеризуется спектром мутаций, которые существенно влияют на клиническое течение заболевания. В дополнение к этому поведение метастатического заболевания предсказать достаточно сложно ввиду внутриопухолевой гетерогенности, возникновения мутаций и возможности наличия различных субпопуляций клонов в метастатических очагах.

Вопрос формирования множественной лекарственной устойчивости также осложняет процесс лечения больных метастатическим РМЖ. Патогенетические основы включают формирование пула стволовых клеток с характерными чертами, приводящими как к метастазированию, так и к усиленному эффлюксу лекарственных препаратов. Установлено, что иксабепилон вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M, стабилизируя микротрубочки и вызывая их полимеризацию. Кроме этого, иксабепилон эффективен в отношении клеток, которые приобрели множественную лекарственную резистентность в случае предлеченности пациента за счет отсутствия выведения из клетки с помощью P-gp. Таким образом, разработка препаратов, не являющихся субстратом для P-gp, стала основной стратегией преодоления множественной лекарственной устойчивости.



Поступила / Received 23.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

## Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Hendrick R.E., Baker J.A., Helvie M.A. Breast Cancer Deaths Averted over 3 Decades. *Cancer.* 2019;125(9):1482–1488. <https://doi.org/10.1002/cncr.31954>.
3. Hinohara K., Polyak K. Intratumoral Heterogeneity: More than Just Mutations. *Trends Cell Biol.* 2019;29(7):569–579. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.03.003>.
4. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell.* 2011;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>.
5. Waks A.G., Winer E.P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
6. Jin L., Han B., Siegel E., Cui Y., Giuliano A., Cui X. Breast Cancer Lung Metastasis: Molecular Biology and Therapeutic Implications. *Cancer Biol Ther.* 2018;19(10):858–868. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1456599>.
7. Scadden D.T. The Stem-Cell Niche as an Entity of Action. *Nature.* 2006;441(7097):1075–1079. <https://doi.org/10.1038/nature04957>.
8. Bissell M.J., Labarge M.A. Context, Tissue Plasticity, and Cancer: Are Tumor Stem Cells also Regulated by the Microenvironment? *Cancer Cell.* 2005;7(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.12.013>.
9. Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(12):a005058. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005058>.
10. Charles N., Ozawa T., Squatrito M., Bleau A.M., Brennan C.W., Hambardzumyan D., Holland E.C. Perivascular Nitric Oxide Activates Notch Signaling and

- Promotes Stem-Like Character in PDGF-Induced Glioma Cells. *Cell Stem Cell*. 2010;6(2):141–152. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.01.001>.
11. Harrison H., Farnie G., Howell S.J., Rock R.E., Stylianou S., Brennan K.R. et al. Regulation of Breast Cancer Stem Cell Activity by Signaling through the Notch4 Receptor. *Cancer Res*. 2010;70(2):709–718. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1681>.
  12. Hovinga K.E., Shimizu F., Wang R., Panagiotakos G., Van Der Heijden M., Moayedpardazi H. et al. Inhibition of Notch Signaling in Glioblastoma Targets Cancer Stem Cells via an Endothelial Cell Intermediate. *Stem Cells*. 2010;28(6):1019–1029. <https://doi.org/10.1002/stem.429>.
  13. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., Ayyanan A., Zhou A.Y. et al. The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*. 2008;133(4):704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>.
  14. Heddleston J.M., Li Z., McLendon R.E., Hjelmeland A.B., Rich J.N. The Hypoxic Microenvironment Maintains Glioblastoma Stem Cells and Promotes Reprogramming towards a Cancer Stem Cell Phenotype. *Cell Cycle*. 2009;8(20):3274–3284. <https://doi.org/10.4161/cc.8.20.9701>.
  15. Kurashy A., Karin M., Grivennikov S.I. Tumor Promotion via Injury- and Death-Induced Inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):467–477. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006>.
  16. Das B., Tsuchida R., Malkin D., Koren G., Baruchel S., Yeger H. Hypoxia Enhances Tumor Stemness by Increasing the Invasive and Tumorigenic Side Population Fraction. *Stem Cells*. 2008;26(7):1818–1830. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0724>.
  17. Mimeault M., Batra S.K. Hypoxia-Inducing Factors as Master Regulators of Stemness Properties and Altered Metabolism of Cancer- and Metastasis-Initiating Cells. *J Cell Mol Med*. 2013;17(1):30–54. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12004>.
  18. Hjelmeland A.B., Wu Q., Heddleston J.M., Choudhary G.S., MacSwords J., Lathia J.D. et al. Acidic Stress Promotes a Glioma Stem Cell Phenotype. *Cell Death Differ*. 2011;18(5):829–840. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.150>.
  19. Picco N., Gatenby R.A., Anderson A.R.A. Stem Cell Plasticity and Niche Dynamics in Cancer Progression. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(3):528–537. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2607183>.
  20. Yazici H., Akin B. Molecular Genetics of Metastatic Breast Cancer. In: Lasfar A., Cohen-Solal K. (eds.). *Tumor Progression and Metastasis*. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86674>.
  21. Savci-Heijink C.D., Halfwerk H., Koster J., van de Vijver M.J. A Novel Gene Expression Signature for Bone Metastasis in Breast Carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(2):249–259. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3741-z>.
  22. Khoshakhlagh M., Soleimani A., Binabaj M.M., Avan A., Ferns G.A., Khazaei M., Hassanian S.M. Therapeutic Potential of Pharmacological TGF- $\beta$  Signaling Pathway Inhibitors in the Pathogenesis of Breast Cancer. *Biochem Pharmacol*. 2019;164:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.031>.
  23. Blanco M.A., Kang Y. Signaling Pathways in Breast Cancer Metastasis – Novel Insights from Functional Genomics. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):206. <https://doi.org/10.1186/bcr2831>.
  24. Jin Y., Han B., Chen J., Wiedemeyer R., Orsulic S., Bose S. et al. FOXO1 Is a Critical Mediator of EGFR Function in Human Basal-Like Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21 Suppl 4:S758–S766. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3980-3>.
  25. Pal D., Kolluru V., Chandrasekaran B., Baby B.V., Aman M., Suman S. et al. Targeting Aberrant Expression of Notch-1 in ALDH<sup>+</sup> Cancer Stem Cells in Breast Cancer. *Mol Carcinog*. 2017;56(3):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/mc.22579>.
  26. Flemban A., Qualtrough D. The Potential Role of Hedgehog Signaling in the Luminal/Basal Phenotype of Breast Epithelia and in Breast Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1863–1884. <https://doi.org/10.3390/cancers7030866>.
  27. Kong D., Hughes C.J., Ford H.L. Cellular Plasticity in Breast Cancer Progression and Therapy. *Front Mol Biosci*. 2020;7:72. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00072>.
  28. Butti R., Gunasekaran V.P., Kumar T.V.S., Banerjee P., Kundu G.C. Breast Cancer Stem Cells: Biology and Therapeutic Implications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;107:38–52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>.
  29. Liu S., Cong Y., Wang D., Sun Y., Deng L., Liu Y. et al. Breast Cancer Stem Cells Transition between Epithelial and Mesenchymal States Reflective of Their Normal Counterparts. *Stem Cell Reports*. 2013;2(1):78–91. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.11.009>.
  30. Sin W.C., Lim C.L. Breast Cancer Stem Cells-From Origins to Targeted Therapy. *Stem Cell Investig*. 2017;4:96. <https://doi.org/10.21037/sci.2017.11.05>.
  31. Lagadec C., Vlashi E., Della Donna L., Dekmezian C., Pajonk F. Radiation-Induced Reprogramming of Breast Cancer Cells. *Stem Cells*. 2012;30(5):833–844. <https://doi.org/10.1002/stem.1058>.
  32. Chaffer C.L., Marjanovic N.D., Lee T., Bell G., Kleer C.G., Reinhardt F. et al. Poised Chromatin at the ZEB1 Promoter Enables Breast Cancer Cell Plasticity and Enhances Tumorigenicity. *Cell*. 2013;154(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.005>.
  33. Koren S., Reavie L., Couto J.P., De Silva D., Stadler M.B., Roloff T. et al. PIK3CA(H1047R) Induces Multipotency and Multi-Lineage Mammary Tumours. *Nature*. 2015;525(7567):114–118. <https://doi.org/10.1038/nature14669>.
  34. Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M., Oliver J.F. Vasculogenic Mimicry Signaling Revisited: Focus on Non-Vascular VE-Cadherin. *Mol Cancer*. 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>.
  35. Kröger C., Afeyan A., Mraz J., Eaton E.N., Reinhardt F., Khodor Y.L. et al. Acquisition of a Hybrid E/M State Is Essential for Tumorigenicity of Basal Breast Cancer Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(15):7353–7362. <https://doi.org/10.1073/pnas.1812876116>.
  36. Cho Y., Kim Y.K. Cancer Stem Cells as a Potential Target to Overcome Multidrug Resistance. *Front Oncol*. 2020;10:764. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00764>.
  37. Li Q.Q., Xu J.D., Wang W.J., Cao X.X., Chen Q., Tang F. et al. Twist1-Mediated Adriamycin-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Relates to Multidrug Resistance and Invasive Potential in Breast Cancer Cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2657–2665. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2372>.
  38. Yang Q., Huang J., Wu Q., Cai Y., Zhu L., Lu X. et al. Acquisition of Epithelial-Mesenchymal Transition Is Associated with Skp2 Expression in Paclitaxel-Resistant Breast Cancer Cells. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1958–1967. <https://doi.org/10.1158/10.1038/bjc.2014.136>.
  39. Zhang W., Feng M., Zheng G., Chen Y., Wang X., Pen B. et al. Chemoresistance to 5-Fluorouracil Induces Epithelial-Mesenchymal Transition via Up-Regulation of Snail in MCF7 Human Breast Cancer Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417(2):679–685. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.142>.
  40. Işeri O.D., Kars M.D., Arpacı F., Atalay C., Pak I., Gündüz U. Drug Resistant MCF-7 Cells Exhibit Epithelial-Mesenchymal Transition Gene Expression Pattern. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(1):40–45. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2010.10.004>.
  41. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R. et al. Tamoxifen Resistance in MCF7 Cells Promotes EMT-Like Behaviour and Involves Modulation of Beta-Catenin Phosphorylation. *Int J Cancer*. 2006;118(2):290–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.21355>.
  42. Liu H., Zhang H.W., Sun X.F., Guo X.H., He Y.N., Cui S.D., Fan Q.X. Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells Possess Cancer Stem-Like Cell Properties. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(16):3030–3034. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130227>.
  43. Oliveras-Ferreros C., Corominas-Faja B., Cufi S., Vazquez-Martin A., Martin-Castillo B., Iglesias J.M. et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Confers Primary Resistance to Trastuzumab (Herceptin). *Cell Cycle*. 2012;11(21):4020–4032. <https://doi.org/10.4161/cc.22225>.
  44. Wu Y., Ginther C., Kim J., Mosher N., Chung S., Slamon D., Vadgama J.V. Expression of Wnt3 Activates Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway and Promotes EMT-Like Phenotype in Trastuzumab-Resistant HER2-Overexpressing Breast Cancer Cells. *Mol Cancer Res*. 2012;10(12):1597–1606. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0155-T>.
  45. Mego M., Mani S.A., Lee B.N., Li C., Evans K.W., Cohen E.N. et al. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition-Inducing Transcription Factors in Primary Breast Cancer: The Effect of Neoadjuvant Therapy. *Int J Cancer*. 2012;130(4):808–816. <https://doi.org/10.1002/ijc.26037>.
  46. Chung F.S., Santiago J.S., Jesus M.F., Trinidad C.V., See M.F. Disrupting P-Glycoprotein Function in Clinical Settings: What Can We Learn from the Fundamental Aspects of This Transporter? *Am J Cancer Res*. 2016;6(8):1583–1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47648351/>.
  47. Amin M.L. P-Glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug Target Insights*. 2013;7:27–34. <https://doi.org/10.4137/DTI.S12519>.
  48. Shackleton M. Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells: Similar and Different. *Semin Cancer Biol*. 2010;20(2):85–92. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.04.002>.
  49. Waghray D., Zhang Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *J Med Chem*. 2018;61(12):5108–5121. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01457>.
  50. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosserman L. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3407–3414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3849>.
  51. Vahdat L.T., Garcia A.A., Vogel C., Pellegrino C., Lindquist D.L., Iannotti N. et al. Eribulin Mesylate versus Ixabepilone in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Phase II Study Comparing the Incidence of Peripheral Neuropathy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(2):341–351. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2574-2>.
  52. Bunnell C.A., Klimovsky J., Thomas E. Final Efficacy Results of a Phase I/II Trial of Ixabepilone in Combination with Capecitabine in Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Previously Treated with a Taxane and an Anthracycline. *J Clin Oncol*. 2006;24(18\_Suppl):10511. [https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.10511](https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.10511).
  53. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F. et al. Ixabepilone plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing after Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5210–5217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6557>.
  54. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **Стукань А.И., Горяинова А.Ю.**

Написание текста – **Стукань А.И.**

Перевод на английский язык – **Стукань А.И.**

Проверка критически важного интеллектуального содержания – **Шаров С.В.**

Анализ динамики процесса по КТ-исследованию, подбор КТ-изображений для иллюстрации материала – **Андреев Д.В.**

Анализ материала – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

**Contribution of authors:**

Study concept and design – **Anastasia I. Stukan, Alla Yu. Goryainova**

Text development – **Anastasia I. Stukan**

Translation into English – **Anastasia I. Stukan**

Revision of critically important intellectual content – **Sergey V. Sharov**

Analysis of process dynamics according to CT investigation, selection of CT images to illustrate the material – **Dmitriy V. Andreev**

Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyumar**

**Информация об авторах:**

**Стукань Анастасия Игоревна**, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; jolie86@bk.ru

**Горяинова Алла Юрьевна**, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

**Шаров Сергей Викторович**, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

**Андреев Дмитрий Валерьевич**, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры лучевой диагностики Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; dva72dva@gmail.com

**Лымарь Елена Владимировна**, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.ru

**Information about the authors:**

**Anastasia I. Stukan**, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; jolie86@bk.ru

**Alla Yu. Goryainova**, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

**Sergey V. Sharov**, Cand. Sci (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

**Dmitriy V. Andreev**, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; dva72dva@gmail.com

**Elena V. Lyumar**, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.ru