

Возможности терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы

Е.В. Глазкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

М.А. Фролова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Э.Р. Израелян², <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>, e.israelyan@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Метастатический тройной негативный рак молочной железы (PMЖ) остается прогностически наиболее неблагоприятным среди всех вариантов PMЖ. Несмотря на активное внедрение в практику комбинаций цитостатиков с иммунотерапевтическими агентами, а также PARP-ингибиторов, основным методом лечения пациенток данной группы остается проведение последовательных линий химиотерапии (ХТ), медиана общей выживаемости которых не превышает 15 мес. Для данного подтипа PMЖ характерно быстрое развитие лекарственной резистентности на ранних этапах системного лечения и преимущественно висцеральный характер прогрессирования, что обуславливает низкую продолжительность жизни пациенток. Применение комбинации капецитабина и иксабепилона показало свою эффективность в лечении пациенток с опухолями, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами. Применение данной комбинации характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности. В настоящей работе представлен клинический случай терапии комбинацией иксабепилона и капецитабина пациентки с прогрессирующим раком молочной железы на фоне предшествующего применения таксанов, платиносодержащего дуплета ХТ и эрибулина. Данный подход совместно с проведением симптоматических лапароскопических и плевродеза позволил обеспечить общую выживаемость, превысившую 45 мес., с сохранением удовлетворительного функционального статуса пациентки.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, химиотерапия, иксабепилон, капецитабин, плевродез, токсичность

Для цитирования: Глазкова Е.В., Фролова М.А., Израелян Э.Р. Возможности терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(9):201–206. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy options for metastatic triple negative breast cancer

Elena V. Glazkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Edgar R. Israelyan², <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>, e.israelyan@yandex.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Metastatic triple-negative breast cancer remains the most unfavourable among all breast cancer subtypes from the prognostic point of view. Despite the active introduction into practice of combinations of cytostatics with immunotherapeutic agents, as well as PARP inhibitors, sequential lines of chemotherapy with the median overall survival which does not exceed 15 months remains the main method of treating patients in this group. This breast cancer subtype is characterized by a rapid development of drug resistance at the early stages of systemic treatment and a predominantly visceral progression, which determines a low life expectancy in patients. The combination of capecitabine and ixabepilone has proved to be effective in the treatment of tumours that are resistant to taxanes and anthracyclines. The use of this combination is characterized by an acceptable and controlled toxicity profile. This article presents a clinical case of therapy with a combination of ixabepilone and capecitabine of a patient with breast cancer progression during the previous therapy of taxanes, a platinum-based doublet chemotherapy and eribulin. This approach, together with symptomatic laparocentesis and pleurodesis, allowed for overall survival exceeding 45 months with the preservation of a satisfactory functional status of the patient.

Keywords: triple negative breast cancer, chemotherapy, ixabepilone, capecitabine, pleurodesis, toxicity

For citation: Glazkova E.V., Frolova M.A., Israelyan E.R. Therapy options for metastatic triple negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ) в эпоху активного развития противоопухолевого лечения остается наиболее прогностически неблагоприятным вариантом РМЖ [1]. В то время как для лечения других молекулярно-генетических вариантов РМЖ появляются эффективные комбинации первой линии терапии, позволяющие достоверно улучшить выживаемость больных, стандартом первых линий терапии для тройного негативного РМЖ остаются комбинации на основе таксанов и антрациклинов [2].

Для опухолей с экспрессией PD-L1 оптимальной опцией первой линии терапии является комбинация иммунотерапии и цитостатических агентов. В исследовании IMPASSION130 показано достоверное преимущество комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в сравнении с монотерапией наб-паклитакселом для опухолей с экспрессией PD-L1: безрецидивная выживаемость при применении комбинации составила 7,5 мес. в сравнении с 5,0 мес. для монотерапии ($p < 0,001$). Также были отмечены различия в общей выживаемости – 25,0 мес. против 15,5 мес. [3]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследования IMPASSION130, в исследовании MPASSION131 при применении комбинации атезолизумаба и паклитаксела не было получено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с монотерапией паклитакселом [4].

В исследовании KEYNOTE-355 показано достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования до 9,7 мес. в группе комбинации пембролизумаба и химиотерапии (ХТ) в сравнении с 5,6 мес. для химиотерапии ($p = 0,0012$). Данные различия выявлены в группе экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 , определяемым иммуногистохимическим методом с использованием антитела 22C3 (при CPS менее 10 достоверных преимуществ при применении ХТ получено не было) [5]. Однако экспрессия PD-L1 определяется не более чем в 40% опухолей с тройным негативным фенотипом. Таким образом, применение данной терапевтической опции возможно лишь для части пациенток, в то время как для другой части пациенток, без подтвержденной экспрессии PD-L1 по данным валидированного теста, применение иммунотерапевтических препаратов не представляется целесообразным. При этом возможности последующих линий представляют собой ограниченный набор цитостатических агентов: гемцитабин, препараты платины, капецитабин, эрибулин [6, 7]. Для пациенток с мутацией *BRCA1/2* наибольшее преимущество выявляется при применении ДНК-повреждающих агентов в сравнении с микротрубочковыми агентами [8]. В качестве оптимальной опции терапии после прогрессирования на фоне применения таксанов и антрациклинов для данной категории больных может быть рассмотрена терапия PARP-ингибиторами: талазопарибом или олапарибом [9, 10].

Эпитилоны – новый класс препаратов, появившихся в последнее десятилетие, представителем которого явля-

ется иксабепилон. Механизм действия данных препаратов состоит в стабилизации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточного деления и, как следствие, к апоптозу опухолевых клеток. Также при исследованиях на клеточных линиях РМЖ, резистентных к терапии таксанами и антрациклинами, было показано, что молекула иксабепилона в меньшей степени подвержена выведению из опухолевой клетки при помощи Р-гликопротеина и других механизмов обратного транспорта.

В исследовании II фазы было показано, что при применении монотерапии иксабепилоном (40 мг/м², 21-дневный курс) у пациенток с резистентностью к терапии таксанами и антрациклинами частота объективных ответов составила 11,5% [11]. При добавлении иксабепилона к капецитабину частота объективных ответов составила 34,7 против 14,3% для монотерапии капецитабином. Комбинация капецитабина и иксабепилона, согласно результатам исследования III фазы, позволяет увеличить медиану ВБП до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. для терапии капецитабином в монорежиме ($p = 0,0003$) [12].

При анализе данных лечения 443 пациенток с тройным негативным РМЖ, принимавших участие в 2 исследованиях III фазы, были получены достоверные преимущества комбинации капецитабина и иксабепилона в сравнении с монотерапией капецитабином: увеличение безрецидивной выживаемости составило 4,2 мес. в сравнении с 1,7 мес. ($p < 0,0001$) [13]. Применение комбинации капецитабина и иксабепилона характеризовалось приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением терапии иксабепилоном являлось развитие сенсорной полинейропатии (67% случаев), при этом частота развития сенсорной полинейропатии 3–4-й степени не превысила 21%, что сопоставимо с частотой развития полинейропатии 3–4-й степени на фоне терапии наб-паклитакселом или еженедельной терапией паклитакселом [11–14]. Развитие полинейропатии коррелирует с кумулятивной дозой иксабепилона [14]. Медиана времени до разрешения явлений полинейропатии до 1-й ст. составила 6 нед. на фоне редукции дозы иксабепилона на 20%.

В работе V. Valero et al. на материале 2 исследований III фазы была оценена эффективность терапии редуцированной дозой иксабепилона. В исследовании было показано, что редукция дозы иксабепилона на 20% в течение первых 4 курсов терапии не приводит к снижению частоты объективных ответов либо снижению медианы ВБП в сравнении с проведением терапии в полных дозах, либо к редукции доз после 4 курсов терапии [15]. Также в спектре негематологической токсичности отмечалось развитие явлений миалгии (33%), артралгии (20%) и астении (24%). Частота развития явлений ладонно-подошвенного синдрома для комбинации препаратов не отличалась значимо для таковой в группе монотерапии капецитабином (64%) [12].

Ниже приведено клиническое наблюдение применения комбинации иксабепилона и капецитабина в качестве 4-й линии ХТ диссеминированного тройного негативного РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 46 лет, обратилась в клинику в феврале 2016 г. с жалобами на узловое образование в правой молочной железе. По данным маммографии кожа правой молочной железы не была утолщена, в правой молочной железе имелся узел размером 4,5 x 3,2 см, в правой аксиллярной области л/у размером 2,5 см, в правой подключичной области л/у размером 1,2 см. Была выполнена CORE-биопсия, при гистологическом исследовании обнаружена инвазивная аденокарцинома неспецифического типа G2, PЭ 06, PП 06, HER2/neu 1+, Ki-67 – 85%. При дообследовании данных о наличии отдаленных мтс получено не было. Таким образом, при обращении у больной была установлена стадия опухолевого процесса T2N3M0. При генетическом тестировании мутаций *BRCA1/2* не было выявлено (проводилось секвенирование).

На первом этапе комплексного лечения с 26.02.2016 г. проводилась неоадьювантная ХТ по следующей схеме: паклитаксел в дозе 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 ежедневно, 12 введений + велипариб в дозе 50 мг/плацебо ежедневно, затем 4 курса терапии по схеме AC (доксорубин в дозе 60 мг/м² + циклофосфамид в дозе 600 мг/м² 1 раз в 14 дней с поддержкой филграстимом 5 мкг/кг 2–16 сут.). По данным маммографии отмечалось уменьшение размеров образования в правой молочной железе и полная регрессия подключичных лимфатических узлов. 22.08.2016 г. была выполнена радикальная резекция правой молочной железы. При гистологическом исследовании опухолевый узел был представлен инвазивной карциномой неспецифического типа с признаками лекарственного патоморфоза 1-й ст., в 7 л/у метастазы рака с признаками патоморфоза 2-й ст. ИГХ: PЭ 06, PП 06, HER2/neu 1+, Ki-67 – 70%. С 02.11.2016 по 22.11.2016 гг. проводилась адьювантная ДЛТ на область правой молочной железы и зоны регионарного лимфооттока, РОД – 2,47 Гр, СОД – 40,05 Гр. С сентября 2016 г. по март 2017 г. было проведено 8 курсов адьювантной ХТ по схеме: капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут 1–14 дни 21-дневного цикла. Терапия капецитабином была осложнена ладонно-подошвенным синдромом 3-й ст., потребовавшим редукции дозы капецитабина до 1500 мг/м²/сут с 5-го дня курса терапии. С марта 2017 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В августе 2018 г. у пациентки появились жалобы на увеличение правой молочной железы в размере, покраснение кожи правой молочной железы с переходом на кожу спины до задней аксиллярной линии. По данным маммографии было выявлено утолщение кожи правой молочной железы на всем ее протяжении, а также инфильтрация ткани правой молочной железы. Данных о наличии отдаленных метастазов не было получено, местный рецидив неоперабелен. С 11.09.2018 г. было проведено 8 циклов 1-й линии ХТ по схеме: паклитаксел в дозе 90 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб в дозе 840 мг/плацебо в 1-й, 15-й дни 28-дневного цикла. На фоне проведенного лечения была отмечена полная

регрессия отека кожи правой молочной железы и полная регрессия инфильтрации ткани. Проведение системной терапии было завершено в связи с развитием дозолимитирующей полинейропатии 2-й ст.

15.04.2019 г. была выполнена мастэктомия справа, биопсия парастеральных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования удаленного материала узел в правой молочной железе имел размер 5,5 x 3 x 4 см с врастанием в дерму, был представлен инвазивной аденокарциномой неспецифического типа с врастанием в дерму с признаками патоморфоза 1-й ст., PЭ 06, PП 06, HER2/neu 0, Ki-67 – 75%, PD-L1 – 0% (SP142). С мая 2019 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В августе 2020 г. было отмечено появление жалоб на одышку при физической нагрузке, кашель. По данным КТ было выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения правого легкого с развитием правостороннего плеврита. С 26.08.2020 г. начато проведение 2-й линии терапии по схеме: гемцитабин в дозе 1000 мг/м² + цисплатин в дозе 50 мг/м² 1 раз в 14 дней. После первого цикла терапии отмечалось улучшение общего состояния пациентки. По данным КТ от 19.10.2020 г. была зафиксирована полная регрессия плеврита, частичная регрессия очагов в легких. В связи с дозолимитирующей тромбоцитопенией 2-й ст. с 6 курса лечение было продолжено с редукцией дозы гемцитабина до 800 мг/м². На фоне лечения отмечалось прогрессирующее развитие анемии, достигшее к 10 курсу 3-й ст., а также тромбоцитопении 2-й ст., поэтому 10-й цикл был проведен цисплатином в монорежиме. С января 2021 г. в связи с дозолимитирующей токсичностью проведение 2-й линии ХТ прекращено, пациентка оставлена под динамическое наблюдение.

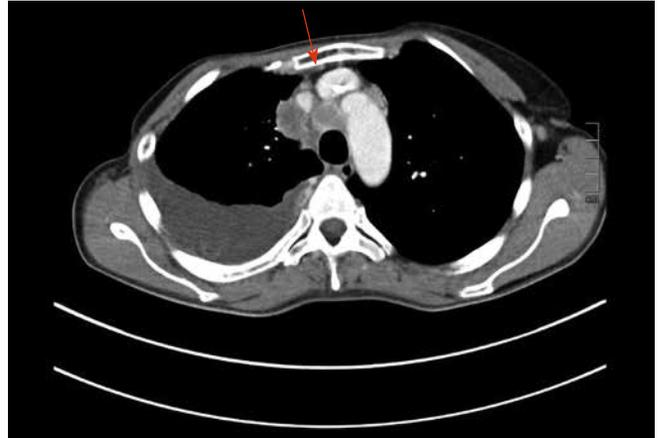
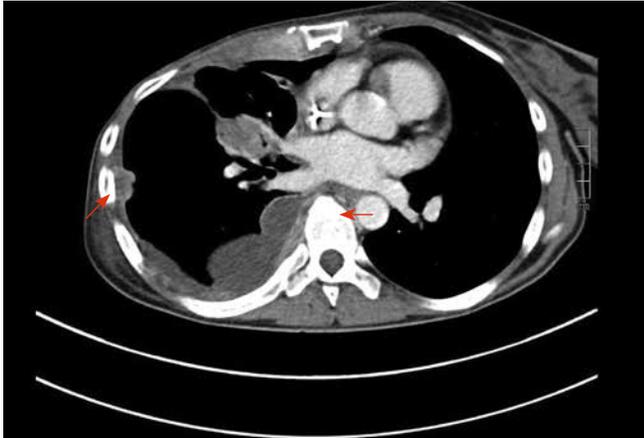
В мае 2021 г. от пациентки поступили жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, сухой кашель. По данным КТ был обнаружен субтотальный плеврит справа, утолщение плевры справа, ателектаз правого легкого. 31.05.2021 г. был выполнен торакоцентез справа, эвакуировано 5000 мл серозного отделяемого. С целью достижения плевродеза в правую плевральную полость после ее осушения был введен цисплатин в дозе 1 мг/кг на фоне гидратации в объеме 2500 мл. С июня по декабрь 2021 г. было проведено 9 циклов ХТ 3-й линии по схеме: эрибулин в дозе 1,4 мг/м² на 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла. Клинически значимой токсичности на фоне проведения 3-й линии ХТ не отмечалось, наибольший ответ – частичная регрессия.

В декабре 2021 г. по данным КТ отмечалось прогрессирование за счет увеличения размеров очагов в легких, утолщения плевры справа, правостороннего плеврита (рис. 1). С 24.12.2021 г. начато проведение ХТ 4-й линии по схеме: иксабепилон в дозе 40 мг/м² в 1-й день + капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла. После 2 цикла терапии было отмечено развитие ладонно-подошвенного синдрома 1-й ст., стоматита 2-й ст., нейтропении 3-й ст., что потребовало задержки очередного курса терапии на 5 суток. По данным КТ после 2 циклов терапии выявлена стабилизация

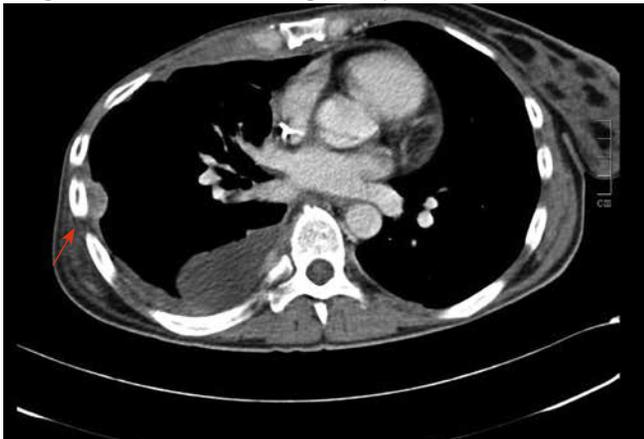
очагов в легких, незначительное увеличение плеврита. С 3-го цикла терапия продолжена с редукцией дозы иксабепилона на 20%, прием капецитабина был продолжен в полной дозе. На фоне редукции дозы иксабепилона рецидив нейтропении не отмечался. Контроль плеврита был достигнут на фоне назначения комбинации спиронолактона и торасемида.

Проведение 4-го цикла терапии осложнилось развитием ладонно-подошвенного синдрома 3-й ст., что потребовало отмены капецитабина с 10-х суток цикла. К 21-м сут. регрессия ладонно-подошвенного синдрома была снижена до 2-й ст. По данным КТ отмечалась стабилизация очагов в легких и уменьшение плеврита (рис. 1). В связи с развитием дозолимитирующей токсичности 5-й

- **Рисунок 1.** КТ перед началом 4-й линии химиотерапии
- **Figure 1.** CT performed before commencing the fourth-line chemotherapy



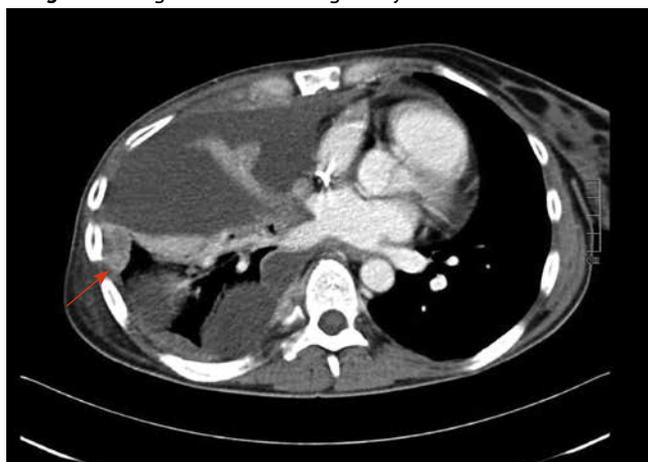
- **Рисунок 2.** Состояние после четырех циклов 4-й линии химиотерапии
- **Figure 2.** Condition following four cycles of the fourth-line chemotherapy



- **Рисунок 3.** Кожная токсичность на фоне приема редуцированной дозы капецитабина
- **Figure 3.** Skin toxicity during reduced-dose capecitabine therapy



- **Рисунок 4.** Прогрессирование после шести циклов 4-й линии химиотерапии
- **Figure 4.** Progression following six cycles of the fourth-line chemotherapy



курс терапии был проведен с редукцией дозы капецитабина до 1500 мг/м²/сут, дальнейшая редукция дозы иксабепилона не проводилась. Проведение 5-го цикла терапии также осложнилось развитием ладонно-подошвенного синдрома 3-й ст., сохранявшегося к началу 6-го цикла терапии (рис. 2).

С целью поддержания дозовой интенсивности терапии на фоне сохраняющейся дозимитирующей токсичности капецитабина 6-й курс терапии был проведен иксабепилоном в монорежиме. В интервале после 6-го цикла было отмечено развитие полинейропатии 1-й ст. По данным КТ от 28.04.2022 г. было выявлено увеличение размеров очагов в легких и нарастание плеврита (рис. 4). Клинически отмечалось нарастание одышки, появление болевого синдрома в грудной клетке справа. 13.05.2022 г. был выполнен торакоцентез справа, с 15.05.2022 г. была начата терапия винорелбином в дозе 60 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни перорально.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример показывает, что при рациональном применении последовательных линий ХТ возможно достичь показателя общей выживаемости более 45 мес. даже в ситуации ограниченных возможностей лекарственной терапии из-за отсутствия мишеней для применения иммунотерапии и PARP-ингибиторов.

Первые 3 линии терапии метастатического РМЖ у представленной пациентки сопровождались объективным ответом и значительной регрессией симптомов заболевания. Важно помнить, что медиана длительности 1-й линии при диссеминированном тройном негативном РМЖ составляет 12 нед., 2-й линии терапии – 9 нед., а 3-й линии терапии – около 4 нед. Это связано с висцеральным характером прогрессирования, а также с ранним развитием лекарственной резистентности [16]. С учетом этого, а также ввиду исчерпанности опцией последующей системной терапии стабилизация на фоне применения иксабепилона в комбинации с капецитабином в течение 18 нед. является значительным клиническим результатом.

Плевральный выпот является осложнением, значительно снижающим качество жизни больных диссеминированным РМЖ. Несмотря на проводимую системную терапию, плевральный выпот имеет тенденцию к рецидивированию, что требует повторного выполнения торакоцентеза. С целью снижения частоты выполнения торакоцентеза при различных солидных опухолях применялась методика плевродеза. Идеальный агент для плевродеза не определен: возможно применение как цитостатических агентов (препараты платины или блеомицин), так и антибиотиков (доксциклин), а также препаратов, обладающих вяжущим и местнораздражающим действием (повидон йод, нитрат серебра) [17–19].

Применение комбинации иксабепилона и капецитабина при достаточно высокой эффективности характеризовалось управляемым профилем токсичности, позволившим проводить селективную модификацию доз препаратов в зависимости от спектра возникающей токсичности. Гематологическая токсичность терапии была ассоциирована преимущественно с применением иксабепилона. В спектре наиболее распространенной негематологической токсичности ладонно-подошвенный синдром связан с применением капецитабина, в то время как полинейропатия характерна для всех агентов, воздействующих на микротрубочки [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов рандомизированных клинических исследований, а также в соответствии с опытом применения иксабепилона в клинической практике можно сделать вывод о том, что комбинация иксабепилона и капецитабина представляет собой неотъемлемую ступень терапии диссеминированного тройного негативного РМЖ, резистентного к терапии таксанами и антрациклинами.

Поступила / Received 29.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022
 Принята в печать / Accepted 14.05.2022

Список литературы / References

- Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423–428. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2>.
- Lu Y.-S., Im S.-A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR + /HER2 – Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851–859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>.
- Miles D., Gligorov J., André F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C. et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(8):994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>.
- Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.-A., Yusuf M.M. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).
- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G. et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594–601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892>.
- Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kernaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.
- Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.-A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
- Litton J.K., Hurvitz S.A., Mina L.A., Rugo H.S., Lee K.-H., Gonçalves A. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>.
- 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>.
- 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>.
- Rugo H.S., Roche H., Thomas E., Chung H.C., Lerzo G.L., Vasyutin I. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(6):489–497. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.024>.
- Vahdat L.T., Thomas E.S., Roché H.H., Hortobagyi G.N., Sparano J.A., Yelle L. et al. Ixabepilone-associated peripheral neuropathy: data from across the phase II and III clinical trials. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2661–2668. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1384-0>.
- Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gómez H., Manikhas A. et al. Maintenance of Clinical Efficacy After Dose Reduction of Ixabepilone Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- and Taxane-Resistant Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Pooled Data From 2 Phase III Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(4):240–246. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.03.013>.
- Kassam F., Enright K., Dent R., Dranitsaris G., Myers J., Flynn C. et al. Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>.
- Sasaki T., Yasuda H., Nakayama K., Okinaga S., Suzuki T., Asada M. et al. A randomized phase II trial comparing carboplatin pleurodesis with cisplatin pleurodesis in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) with malignant pleural effusions (MPE). *J Clin Oncol.* 2006;24(18 Suppl):17012–17012. https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.17012.
- Bakr R.M., El-Mahalawy I.I., Abdel-Aal G.A., Mabrouk A.A., Ali A.A. Pleurodesis using different agents in malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2012;61(4):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.005>.
- Badrawy M.K.E., Ali R.E.-M., Hewidy A.A., El-Layeh M.A., Akl F.M.F., Shebl A. Efficacy and safety of intrapleural cisplatin versus silver nitrate in treatment of malignant pleural effusion. *Egypt J Brochol.* 2018;12(2):98–104. Available at: https://ejb.springeropen.com/articles/10.4103/ejb.ejb_39_17.
- Lee J.J., Swain S.M. Peripheral Neuropathy Induced by Microtubule-Stabilizing Agents. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1633–1642. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0543>.

Информация об авторах:

Глазкова Елена Владимировна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mdglazkova@gmail.com

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Израелян Эдгар Рудикович, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117; e.israelyan@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Glazkova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Edgar R. Israelyan, Resident Physician, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; e.israelyan@yandex.ru