

Иксабепилон в терапии метастатического рака молочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение

И. П. Ганьшина¹, О. О. Гордеева¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены основные аспекты применения препарата иксабепилон – от механизма действия и результатов рандомизированных исследований до клинических рекомендаций, утверждающих место препарата в современной терапии метастатического рака молочной железы. Также представлен собственный клинический опыт применения иксабепилона у интенсивно предлеченной пациентки, демонстрирующий возможность стабилизации процесса после прогрессирования на фоне семи предшествующих линий терапии. Использование всех имеющихся на сегодняшний день доступных препаратов позволяет существенно расширить возможности терапии, и, таким образом, продлить жизнь пациенток с метастатическим раком молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иксабепилон, резистентность, рак молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of ixabepilone in metastatic breast cancer treatment: Review and clinical case

I. P. Ganshina¹, O. O. Gordeeva¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

This article reviews different aspects of usage of ixabepilone: from mechanism of action and data of clinical trials to clinical recommendations. We also present our own experience with this drug, which illustrates additional opportunities for extending survival in patient with metastatic breast cancer after seven lines of therapy. Rational usage of all available drugs helps to expand our treatment horizons and prolong lifetime of our patients.

KEY WORDS: ixabepilone, resistance, breast cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) – хроническое заболевание, целью лечения которого является продление жизни больного и уменьшение симптомов заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни. Несмотря на достигнутые колоссальные успехи в лечении диссеминированного рака молочной железы с применением комбинированной эндокринотерапии, иммунотерапии, в основе лечения по-прежнему лежит химиотерапия.

Гормонально-зависимый мРМЖ, исчерпав возможности эндокринотерапии, рано или поздно требует назначения химиотерапии (ХТ). Для HER2-положительного рака основным партнером таргетной терапии выступает цитостатик. Для трижды негативного подтипа мРМЖ ХТ в настоящее время остается единственной опцией лечения. В связи с этим внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии. Каждый новый химиотера-

певтический препарат дает шанс больным получить еще одну линию эффективной терапии, продлив и улучшив качество жизни.

Резистентность к основным классам цитостатиков, таким как таксаны и антрациклины, а также их токсичность, лимитируют возможность реиндукции терапии этими препаратами. Появление новой опции в лечении мРМЖ каждый раз дает надежду на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациента.

Механизм действия иксабепилона

Иксабепилон – это полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Натуральные эпотилоны А и В – это антибиотики-макролиды, происходящие из миксобактерий *Sorangium cellulosum*. Они относятся к антимикротрубочковым агентам и блокируют полимеризацию тубулина, стабилизируя таким образом микротрубочки и останавливая митоз, что приводит к апоптозу и гибели опухолевой клетки.

Иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность в отношении опухолей, предлеченных таксанами, несмотря на схожий механизм действия [1, 2]. Это реализуется за счет некоторых механизмов преодоления резистентности. Так, например, препарат взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций β -тубулина или гиперэкспрессии β -тубулина III типа [3, 4]. Кроме того, иксабепилон практически не выводится Р-гликопротеиновой помпой и активен при гиперэкспрессии Р-гликопротеина [3], а также высокой экспрессии MDR1 и MRP1 мРНК [4].

Изучение комбинаций иксабепилона в клинических исследованиях исходит из преclinical данных о синергетической активности препарата с капецитабином, трастузумабом и бевацизумабом [5, 6, 7].

Клинические исследования

Иксабепилон был исследован в ряде клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинации при различных подтипах метастатического рака молочной железы.

Монотерапия иксабепилоном была изучена в нескольких исследованиях II фазы. В исследование Roche *et al.* входило 65 пациентов, получавших ранее терапию антрациклинами [8]. 77% пациентов имели более двух сайтов метастазирования, 85% имели висцеральные метастазы, у 17% больных в адьювантных режимах были использованы таксаны. Медиана времени до наступления эффекта составила 6 недель, частота объективного ответа на иксабепилон составила 41,5% с медианой длительности ответа 8,2 месяца и медианой общей выживаемости 22 месяца.

В другом исследовании у больных, ранее не получавших таксаны ($n = 23$), терапия иксабепилоном позволила достичь 57% частичных регрессий (ЧР), контроль над заболеванием достиг 83%, медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца [9].

В еще одном исследовании II фазы ($n = 37$) у пациентов, резистентных к таксанам, удалось достичь контроля над заболеванием в 58% случаев [10], в том числе 19% частичных регрессий и 3% полного ответа. Другое исследование, посвященное изучению эффективности иксабепилона у таксан-резистентных пациентов ($n = 49$), продемонстрировало 12% частичных регрессий, а также 41% стабилизаций [11].

Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона в монотерапии были нейтропения и периферическая полинейропатия. Частота нейтропении III–IV степени составила 54–58%, однако фебрильная нейтропения или инфекционные осложнения регистрировались редко. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозозимитирующим нежелательным явлением, при введении препарата раз в 3 недели она регистрировалась в основном после четвертого курса и носила обратимый характер. Частота сенсорной нейропатии III степени в приведенных выше исследованиях колебалась от 0 до 20%, моторной нейропатии – от 0 до 4–5%.

Эффективность иксабепилона была оценена и в группе пациентов, получавших ранее лечение не только антрациклинами и таксанами, но и капецитабином. В исследовании II фазы, представленном Е. А. Perez *et al.* [12], было включено 126 пациенток, 88% ранее получили две и более линии терапии, а 48% – три и более линии. Все больные полностью отвечали критериям таксан- и капецитабин-резистентности, 38% были антрациклин-резистентными, остальные набрали предельно допустимую дозу антрациклинов.

В группе из 113 пациенток с измеряемыми очагами было зарегистрировано 11,5% частичных регрессий и 50,0% стабилизаций, в 14,3% случаев стабилизации длились более 6 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,6 месяца.

Эффективность иксабепилона, по данным этого исследования, не зависела от ответа на предшествующие линии терапии. Так, из 13 больных с подтвержденными частичными регрессиями 9 ранее не ответили на капецитабин, который использовался либо в монотерапии, либо в комбинации с доцетакселом. 12 из 13 пациенток с объективным ответом на иксабепилон ранее получали таксаны по поводу метастатической формы болезни, в 9 случаях ответов на таксаны не зарегистрировано.

Нежелательные явления III–IV степени включали периферическую сенсорную нейропатию (14%), утомляемость/астению (13%), миалгии (8%) и стоматиты/мукозиты (6%). Явления полинейропатии были обратимыми и разрешались в среднем через 5,4 недели.

Эффективность комбинации иксабепилона и капецитабина была изучена в двух больших исследованиях III фазы.

В открытое рандомизированное исследование III фазы Thomas *et al.* [13] было включено 752 пациента с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. Пациенты получали ранее лечение или были резистентны к антрациклин-содержащей или таксаносодержащей терапии. Пациенты могли получить до трех линий терапии по поводу метастатического процесса.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Лечение в исследуемой группе включало комбинацию иксабепилона 40 мг/м² (день 1) и капецитабина 2000 мг/м² в сутки (дни 1–14), курс каждые 3 недели. Контрольная группа получала лечение в режиме капецитабин 2500 мг/м² в сутки (дни 1–14), курс каждые 3 недели.

Больше половины (65%) пациентов имели три и более сайтов метастазирования, у 84% пациентов было висцеральное поражение. Примерно половина пациентов имели две и более линии терапии по поводу метастатического процесса. 15% пациентов имели HER2-положительный рак молочной железы.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,8 месяца в группе комбинации против 4,2 месяца в группе монотерапии ($p = 0,0003$). Снижение риска прогрессирования составило 25%. Частота объективного ответа составила 35% против 14% в пользу комбинации ($p < 0,0001$). Среди пациентов, имеющих резистентность к таксанам, ЧОО составила 33 и 14% соответственно.

Общая выживаемость была проанализирована и опубликована отдельно [14]. Результаты продемонстрировали, что общая выживаемость не была статистически значимо увеличена в группе комбинации, хотя и была больше численно: 12,9 против 11,0 месяца ($p = 0,1900$).

Нежелательные явления значимо не отличались от описанных в исследованиях, изучавших монотерапию иксабепилоном. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе комбинации были периферическая полинейропатия (22,8%), нейтропения (68%), слабость (9%), миалгия (8%), ладонно-подошвенный синдром (18%) и диарея (6%). В группе монотерапии таковыми были ладонно-подошвенный синдром (17%) и диарея (8%).

В исследование Sparano *et al.* [15] был включен 1221 пациент, ранее они получали терапию антрациклинами и таксанами. Дизайн, схема лечения и популяция, включенная в исследование, были схожи с таковыми в описанном выше исследовании. В отличие от предыдущего исследования, допускались пациенты, которым было проведено не более двух линий терапии. Так же, как и в предыдущем исследовании, около 15% пациентов имели HER2-положительный статус.

Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, однако преимущество по этому показателю не было достигнуто: 16,4 месяца против 15,6 месяца; $p = 0,1162$. ВБП в группе комбинации составила 6,24 месяца против 4,4 месяца в группе монотерапии; $p = 0,0005$. Частота объективного ответа была равна 43 и 29% соответственно ($p < 0,0001$). Нежелательные явления значимо не отличались по характеру и частоте от таковых в представленном выше исследовании.

Материалы этих исследований были использованы для изучения эффективности иксабепилона в когорте пациенток с трижды негативным раком молочной железы [16]. Всего в двух исследованиях было 443 таких пациентки. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,2 месяца в группе исследуемой терапии и 1,7 месяца в контрольной группе ($p < 0,0001$). ЧОО в группе комбинации в более чем два раза превосходила тот же показатель в группе монотерапии – 31% против 15%. Общая выживаемость опять же значимо не отличалась: 9,0 месяца против 10,4 месяца ($p = 0,1802$).

Опубликованное в 2018 году исследование II фазы было посвящено анализу эффективности иксабепилона в комбинации с карбоплатином в группе пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы [17]. В изучаемую популяцию входили 54 пациентки с люминальным HER2-отрицательным и 49 пациенток с тройным негативным раком молочной железы, которые получили до двух линий лекарственной терапии по поводу метастатического рака молочной железы. Для большей части пациентов предложенное лечение было первой линией терапии по поводу метастатического процесса (59%).

Медиана ВБП в обеих группах составила 7,6 месяца. ЧОО составляла 34,0 и 30,4% для пациентов с люминальным и трижды негативным молекулярным подтипом соответственно. Общая выживаемость составила 17,9

месяца для пациентов с люминальным подтипом и 12,5 месяца – для пациентов с ТН РМЖ. Почти у 50% пациентов развилась нейтропения III–IV степени, у 1 пациента фебрильная нейтропения привела к летальному исходу, 9% пациентов имели периферическую полинейропатию III–IV степени.

Несмотря на эффективность и переносимость изученного режима, популяция, включенная в исследование, была не вполне репрезентативна в связи с большим количеством пациентов, не получавших до исследования какого-либо лечения по поводу метастатического процесса. Более того, не было сравнения предложенного режима с уже используемой комбинацией, что ограничивает внедрение этого режима в повседневную клиническую практику.

Отдельного внимания заслуживают клинические исследования, изучающие комбинацию иксабепилона с трастузумабом для пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы.

Исследование II фазы Tolaney *et al.* [18] включало 39 пациентов, 15 из которых не получали до этого химиотерапию или трастузумаб по поводу метастатического процесса, остальные получили до 1–2 линий терапии. Частота объективного ответа была равна 44%, а частота контроля над заболеванием – 56%.

Группа ECOG изучала комбинацию трастузумаба с иксабепилоном и карбоплатином в первой линии терапии в исследовании II фазы [19]. В исследование был включен 61 пациент. ЧОО составила 44%, из которых 7% – полный ответ. Стабилизация заболевания была отмечена у 25% пациентов. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у 69% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 8,2 месяца, а медиана ОВ – 34,7 месяца.

Токсичность режимов, комбинирующих трастузумаб и иксабепилон, в целом была ожидаема, исходя из профиля токсичности каждого из этих препаратов, и не характеризовалась какими-либо особенностями.

Интересна также и эффективность препарата в отдельных группах пациентов. Так, анализ Roche *et al.* [20] посвящен оценке комбинации иксабепилона и капецитабина у пациентов со сниженным функциональным статусом (ФС) по результатам двух ранее описанных рандомизированных исследований третьей фазы. Из 1955 пациентов, включенных в исследования, 31% (606) пациентов имели ФС по шкале Карновского 70–80%. Основные характеристики были сбалансированы между группами исследования, однако количество предшествующих линий терапии в группе пациентов со сниженным ФС было больше: 35% пациентов получили две и более линии терапии (против 25% в группе с ФС 90–100). Также пациенты со сниженным ФС чаще имели два и более пораженных сайта (56% против 45%).

По результатам анализа, добавление иксабепилона к капецитабину в группе пациентов со сниженным ФС увеличивало ВБП на 1,5 месяца (с 3,1 до 4,6 месяца), риск прогрессирования в группе комбинации снижался на 24% ($p = 0,0021$). Этот показатель увеличивался и у пациентов,

предлеченных антрациклинами и таксанами (5,6 месяца против 3,9 месяца), и у резистентной к этой терапии популяции (4,2 месяца против 2,7 месяца).

Частота объективного ответа также была выше в группе комбинации – 35 % против 19%. Медиана ОВ увеличилась на 2,8 месяца и составила 12,3 месяца. Риск смерти снижался на 25 % ($p = 0,0015$). Профиль нежелательных явлений (характер, частота) в группе со сниженным ФС существенно не отличался от такового в группе с высоким ФС.

Таким образом, комбинация иксабепилона и капецитабина может быть использована у пациентов с ФС по шкале Карновского 70–80% с сохранением эффективности лечения без увеличения токсичности.

Еще один анализ был посвящен оценке эффективности комбинации иксабепилона и капецитабина у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) [21]. Из двух рандомизированных исследований III фазы удалось выделить 251 пациента в возрасте старше 65 лет. ВБП среди этих пациентов составила 5,5 месяца в группе комбинации против 3,9 месяца в группе монотерапии капецитабином (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,59–1,02). ЧОО составляла 37 и 19% соответственно. Общая выживаемость статистически значимо не различалась.

В целом токсичность была сопоставима в обеих возрастных группах, однако некоторые нежелательные явления чаще встречались в более возрастной группе: астения (6% против 14%), стоматит (1% против 5%) и анорексия (1% v против 5%). Исходя из этого анализа можно сделать вывод о сохранении эффективности комбинации без значимого увеличения токсичности и в группе пациентов старшего возраста.

Токсичность иксабепилона обуславливает необходимость в некоторых случаях снизить дозу препарата. Те же два клинических исследования III фазы были анализированы с точки зрения сохранения эффективности лечения после редукции доз препаратов [22]. Из 652 пациентов, получивших по крайней мере четыре курса терапии, 255 имели раннее снижение дозы препарата (в течение первых четырех курсов лечения). 72,9% пациентов имели снижение дозы обоих препаратов, а 27,1% – только иксабепилона. Основными причинами снижения дозы в раннем периоде были гематологическая токсичность (36,1%) и периферическая полинейропатия (29,0%). 224 пациентам доза препаратов была снижена на более позднем этапе.

В анализ эффективности вошли 566 пациентов, имеющих измеряемые проявления заболевания и получивших от четырех курсов терапии, из них 219 пациентам доза была снижена на раннем этапе. Частота объективного ответа не снижалась значимо у пациентов с ранней редукцией: 62,6% против 55,3% с поздней редукцией или отсутствием ее. Медиана длительности ответа на терапию составила 5,8 и 6,2 месяца соответственно. Медиана ВБП составила 7,2 месяца против 7,0 месяца (ОР = 0,98; 95% ДИ: 0,83–1,17).

Этот анализ позволяет сделать вывод, что редукция дозы препарата не влияет на эффективность лечения, что позволяет свободно адаптировать режим лечения с целью улучшения переносимости.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 1974 года рождения, в 2010–11 годах (36 лет) получила комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы T2N0M0 (стадия IIa). Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак, ИГХ от 21.10.2010 – РЭ – 6 баллов, РП – 6 баллов, HER2 – отрицательно, Ki-67 – 15%. Было проведено шесть курсов неоадьювантной ХТ в режиме «CAF + радикальная мастэктомия слева с одномоментной двусторонней тубовариэктомией» + четыре курса адьювантной ХТ в режиме «паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6». В адьювантном режиме проведена дистанционная лучевая терапия на область грудной стенки слева. С 2011 по 2014 год получала гормонотерапию тамоксифеном.

В феврале 2014 года выявлен метастаз в печени, попытки получить морфологический материал не были успешны. В ноябре 2014 года также были выявлены метастазы в костях таза. С декабря 2014 по июнь 2015 года проводилась первая линия химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина. Проведено восемь курсов терапии с выраженным клиническим эффектом. На этом фоне выполнены ДЛТ на кости таза + инъекции бисфосфонатов.

В феврале 2015 года выполнена биопсия очага в печени. По данным гистологического исследования – умеренно-дифференцированный аденогенный рак, вероятнее всего, метастаз рака молочной железы (для ИГХ материала недостаточно).

В связи с достижением выраженного клинического эффекта было принято решение о переводе пациентки на гормонотерапию, которую пациентка получала с июня 2015 до декабря 2016 года (18 месяцев), когда было зарегистрировано прогрессирование процесса за счет роста очагов. В течение 3 месяцев получала терапию фулвестрантом (до марта 2017 года), однако при первой оценке наблюдался дальнейший рост очагов.

Таким образом, в связи с достижением гормонорезистентности пациентке вновь была предложена химиотерапия. С марта по декабрь 2017 года (9 месяцев) проводилась химиотерапия с включением винорельбина и капецитабина. На этом фоне, по данным ПЭТ-КТ, был достигнут полный метаболический эффект. В связи с развившейся полинейропатией винорельбин был исключен из схемы лечения, и в дальнейшем пациентка получала монотерапию капецитабином еще 11 месяцев, до ноября 2018 года, когда были обнаружены метастазы в печени.

Попытка терапии эрибулином не была успешной, после трех курсов терапии (декабрь 2018 – январь 2019 года) у пациентки было зарегистрировано прогрессирование в виде роста размеров и количества очагов в печени. В рамках программы расширенного доступа пациентке была предложена терапия препаратом абемациклиб, на фоне которой удалось достигнуть частичной регрессии, которая сохранялась в течение года (март 2019 – март 2020 года). Попытка возобновления гормонотерапии комбинацией эксементаза с эверолимусом (март – июнь 2020 года) не была успешной, отмечался дальнейший рост метастазов в печени.

К июню 2020 года пациентка получила семь линий терапии по поводу метастатического рака молочной железы, достигнута гормонорезистентность, использованы наиболее широко применяемые классы цитостатиков. С учетом данных клинических исследований об эффективности комбинации иксабепилона и капецитабина, а также отсутствия противопоказаний к использованию обоих препаратов принято решение об использовании этой комбинации в качестве восьмой линии терапии. Лечение продолжалось с июня по ноябрь 2020 года. В связи с дальнейшим ростом очагов в печени произведена смена терапии на комбинацию гемцитабина и карбоплатина в декабре 2020 года.

В представленном клиническом наблюдении пациентка получала терапию по поводу метастатического рака молочной железы в течение 7 лет. Наличие гормонально-чувствительного клона клеток позволило с успехом использовать гормонотерапию в течение полутора лет, однако развитие гормонорезистентности потребовало назначения химиотерапии. Стоит отметить также и высокую чувствительность клеток опухоли к химиотерапии, которая позволила в том числе добиться полного метаболического эффекта на фоне одной из линий терапии.

Комбинация иксабепилона и капецитабина была использована в качестве восьмой линии терапии, несмотря на то что у пациентки было отмечено прогрессирование на фоне терапии капецитабином на более ранних этапах лечения. Кроме того, предшествующая терапия ингибитором CDK4/6 (абемакликс) не влияла на реализацию противоопухолевого эффекта иксабепилона. Использование этой комбинации дало возможность установить контроль над заболеванием в течение 5 месяцев без клинически значимых нежелательных явлений. Таким образом, эта терапия позволила прибавить к жизни пациентки 5 месяцев жизни с сохранением ее качества.

Рекомендации

Иксабепилон был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2007 году в комбинации с капецитабином для пациентов с метастатическим раком молочной железы и предшествующей терапией антрациклинами и таксанами, а также в монотерапии для тех, у кого предшествующая терапия включала, помимо таксанов и антрациклинов, также капецитабин [23].

Согласно регистрационным показаниям иксабепилон в монотерапии, а также комбинация иксабепилона и капецитабина внесены в рекомендации RUSCCO по лечению метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы [24]. Кроме того, иксабепилон эффективен в комбинации с трастузумабом для лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы при резистентности к антрациклинам, таксанам и капецитабину.

Рекомендации AOP предусматривают, кроме перечисленных выше, также комбинацию трастузумаба, иксабепилона и капецитабина у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы [25].

В NCCN иксабепилон рекомендован в монотерапии у пациенток с метастатическим HER2-отрицательным раком молочной железы в качестве одной из альтернативных опций терапии (при исчерпывании возможностей терапии таксанами, антрациклинами, а также микротрубочковыми ингибиторами) [26].

Заключение

Несмотря на обширные опции терапии метастатического рака молочной железы, каждая из линий лечения представляет собой особую ценность. Иксабепилон – препарат, который продемонстрировал эффективность как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике, что позволило включить его в основные клинические рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы вне зависимости от HER2-статуса. Более того, препарат эффективен вне зависимости от функционального статуса, возраста, и ответа на предшествующую терапию. Редукция дозы препарата не сказывается на результатах лечения. Таким образом, эта дополнительная возможность терапии, позволяющая продлевать жизнь пациенткам, не должна быть оставлена без внимания.

Список литературы / References

1. Fojo A.T., Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol* 2005; 32: S3–8.
2. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003; 22: 7280–95.
3. Kowalski R.J., Giannakakou P., Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol®). *J Biol Chem* 1997; 272: 2534–41.
4. McDaid H.M., Mani S., Shen H., J. et al. Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2035–43.
5. Lee F.Y.F., Castaneda S., Inigo I., Kan D., Paul B., Wen M.-L., et al. (2005) Ixabepilone (BMS-247550) plus trastuzumab combination chemotherapy induces synergistic antitumor efficacy in HER2 dependent breast cancers and is accompanied by modulation of molecular response markers. *J Clin Oncol* 23 (16 Suppl): S61–S61 [Google Scholar].
6. Lee F.Y.F., Covello K.L., Castaneda S., Hawken D.R., Kan D., Lewin A., et al. (2008b) Synergistic antitumor activity of ixabepilone (BMS-247550) plus bevacizumab in multiple in vivo tumor models. *Clin Cancer Res* 14: 8123–8131 [PubMed] [Google Scholar].
7. Lee F.Y.F., Smykla R., Johnston K., Menard K., McGlinchey K., Peterson R.W., et al. (2009b) Preclinical efficacy spectrum and pharmacokinetics of ixabepilone. *Cancer Chemother Pharmacol* 63: 201–212 [PubMed] [Google Scholar].
8. Roche 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. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3415–20.
9. Denduluri N., Low J.A., Lee J.J., et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3421–7.
10. Low J.A., Wedam S.B., Lee J.J., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2726–34.
11. Thomas E., Tabernero 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. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3399–406.
12. 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. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407–3414.
13. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F., Jassem J., Klimovsky J.V., de Mendoza F.H., Xu B., Campone M., Lerzo G.L., Peck R.A., Mukhopadhyay P., Vahdat L.T., Roché H.H. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20; 25 (33): 5210–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.6557. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17968020.
14. Hortobagyi G.N., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F., Jassem J., Lerzo G.L., Pivot X.B., Hurtado de Mendoza F., Xu B., Vahdat L.T., Peck R.A., Mukhopadhyay P., Roché H.H. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul; 122 (2): 409–18. DOI: 10.1007/s10549-010-0901-4. Epub 2010 May 8. PMID: 20454927.
15. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C., Da Costa S.C., Ro J., Rubio G., Rondinon M., Perez Manga G., Peck R., Paulart V., Conte P. 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 Jul 10; 28 (20): 3256–63. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4244. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530276; PMCID: PMC2903325.
16. Ruqo H.S., Roche H., Chung H.C., Lerzo G.L., Vasyutin I., Patel A., Vahdat L. 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 Dec; 18 (6): 489–497. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.024. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30153978.

17. Osborne C., Challaqalla J.D., Eisenbeis C.F., Holmes F.A., Neubauer M.A., Koutrelakos N.W., Taboada C.A., Vukelja S.J., Wilks S.T., Allison M.A., Reddy P., Sedlacek S., Wang Y., Asmar L., O'Shaughnessy J. Ixabepilone and Carboplatin for Hormone Receptor Positive/HER2-neu Negative and Triple Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb; 18 (1): e89–e95. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.07.002. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28779904.
18. Tolane S.M., Najita J., Sperinde J., Huang W., Chen W.Y., Savoie J., Fomier M., Winer E.P., Bunnell C., Krop I.E. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jul; 24 (7): 1841–1847. DOI: 10.1093/annonc/mdt121. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23559151; PMCID: PMC3690910.
19. Moulder S., Li H., Wang M., Gradishar W.J., Perez E.A., Sparano J.A., Pins M., Yang X., Sledge G.W. 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 Res Treat*. 2010 Feb; 119 (3): 663–71. DOI: 10.1007/s10549-009-0658-9. PMID: 20012354; PMCID: PMC3133687.
20. Roché H., Conte P., Perez E.A., Sparano J.A., Xu B., Jassem J., Peck R., Kelleher T., Hortobagyi G.N. Ixabepilone plus capecitabine in metastatic breast cancer patients with reduced performance status previously treated with anthracyclines and taxanes: a pooled analysis by performance status of efficacy and safety data from 2 phase III studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb; 125 (3): 755–65. DOI: 10.1007/s10549-010-1251-y. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128114.
21. Vahdat L.T., Vrdoljak E., Gómez H., Li R.K., Bosserman L., Sparano J.A., Baselga J., Mukhopadhyay P., Valero V. Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Oct; 4 (4): 346–52. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.07.006. Epub 2013 Aug 23. PMID: 24472478.
22. Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gómez H., Manikhas A., Medina C., Li R.K., Ro J., Bosserman L., Vahdat L., Mukhopadhyay P., Opaff D., Sparano J.A. 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 Aug; 12 (4): 240–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.03.013. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658378.
23. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065TOC.cfm
24. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2021* (vol. 11).
25. Рекомендации онкологов России под ред. Академика А.Д. Каприна «Рак молочной железы» от 01.02.2020. Recommendations of Russian oncologists, ed. Academician A.D. Caprina 'Breast Cancer' from 02/01/2020.
26. NCCN Guidelines 'Breast Cancer', Version 02.2022.

Статья поступила: 31.01.22
Получена после рецензирования: 04.02.22
Принята в печать: 07.02.22

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Ганшина Инна Петровна, к.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Гордеева Ольга Олеговна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии № 4¹. E-mail: helga.stolz@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Ганшина Инна Петровна. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 11, professor at Dept², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-

Ganshina Inna P., PhD Med, leading researcher of Dept of Chemotherapy No. 11. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Gordeeva Olga O., PhD Med, oncologist of Dept of Chemotherapy No. 41. E-mail: helga.stolz@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ganshina Inna P. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

Для цитирования: Ганшина И.П., Гордеева О.О., Артамонова Е.В. Иxabepilone в терапии метастатического рака молочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение. го пузыря: случай успешного применения у пациента с IV стадией заболевания. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-54-59>

For citation: Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Artamonova E.V. Role of ixabepilone in metastatic breast cancer treatment: Review and clinical case. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-54-59>



27 ИЮНЯ - 3 ИЮЛЯ 2022

**VIII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2022»**

ПРИУРОЧЕН К 95-ЛЕТИЮ ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ



Программа – превосходная, докладчики – отличные, а дистанционный формат позволит значительно увеличить количество участников. За последние полтора года мы пережили немало перемен, но важность образования осталась неизменной. Врачи, которые владеют большим количеством знаний, являются более сильными специалистами и лучше лечат пациентов, которые имеют больше шансов выжить.

*Федро Пекатори,
директор по научным исследованиям ESO*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU | ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82