

Основные результаты многоцентрового неинтервенционного ретроспективного исследования терапии иксабепилоном в рутинной клинической практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Е. П. Анохина⁴, К. Г. Бабина⁵, Н. П. Басова⁶, С. П. Дёмина⁷, Р. А. Зуков^{8,9}, Ф. Г. Иванова^{10,11}, М. Г. Леонов¹², Д. М. Пономаренко¹³, Е. С. Садакова¹⁴, А. В. Султанбаев¹⁵, А. В. Хоринко¹⁶, А. В. Шкрадюк¹⁷, Д. Ю. Юкальчук¹³, М. А. Яворская¹⁸, А. С. Шатохина¹⁹, Ю. Ю. Макарычева²⁰, Т. Ю. Дергачева²¹, М. А. Егорова²¹, А. В. Петкова²¹, Е. В. Кондрашова²¹, М. Ю. Самсонов^{21,22}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁶ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия; ⁷КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии Хабаровского края», Хабаровск, Россия; ⁸ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁰ГБУ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия; ¹¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия; ¹²ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, Новороссийск, Россия; ¹³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; ¹⁴КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия; ¹⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер города Уфы» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁶ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ¹⁷ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», Симферополь, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; ²⁰ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ²¹АО «Р-Фарм» (Группа компаний «Р-Фарм»), Москва, Россия; ²²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Химиотерапия является неотъемлемой частью лекарственного лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) независимо от биологического подтипа опухоли, а наличие большого числа эффективных опций лекарственного лечения позволяет значимо увеличить продолжительность жизни. Интенсивная неoadъювантная и адъювантная химио ± таргетная терапия, а также предлеченность по поводу метастатической формы болезни могут значительно снизить эффективность последующих линий химиотерапии (ХТ), что затрудняет выбор лечебных опций. Именно поэтому результаты современных наблюдательных исследований реальной клинической практики представляют собой исключительную ценность. Иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В, применяемый при местнораспространенном или метастатическом РМЖ при неэффективности предшествующей терапии.

Цель данного исследования – оценить эффективность и переносимость иксабепилона в монорежиме и в комбинациях с химио- или таргетными препаратами в реальной клинической практике в РФ.

Методы. В многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование терапии иксабепилоном в рутинной клинической практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA (CLO1418141) включена 101 пациентка, получавшая иксабепилон в монотерапии и в составе различных комбинаций в 1-й и последующих линиях терапии с 01.01.2021 по 31.12.2023 в 15 онкологических учреждениях РФ. Первичная задача оценить выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП/PFS).

Результаты. Медиана линий предшествующей терапии по поводу метастатического заболевания составила 3. Проводилась терапия иксабепилоном в монорежиме (n=58), в комбинации с капецитабином (n=30) или в комбинации с трастузумабом (n=13). Медиана ВБП составила 5,77 мес [95% ДИ 5,31–6,07]. Частота объективного ответа составила 35,64% (36/101), включая 1 полную и 35 частичных регрессий. Контроль заболевания у интенсивно предлеченных пациенток с мРМЖ достиг 84,16% (84/101). Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы в 25,74% случаев. Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона были нейтропения и периферическая полинейропатия. Ни в одном случае токсичность не привела к досрочному прекращению лечения или летальному исходу. У больных с прогрессированием мРМЖ после антрациклинов и таксанов комбинация иксабепилона с капецитабином или иксабепилона с трастузумабом демонстрирует чрезвычайно высокие показатели контроля заболевания в современной реальной клинической практике (РКП). Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, иксабепилон, реальная клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Дергачева Т. Ю., Егорова М. А., Петкова А. В., Кондрашова Е. В., Самсонов М. Ю. являются сотрудниками группы компаний «Р-Фарм»; Анохина Е. П., Бабина К. Г., Басова Н. П., Дёмина С. П., Зуков Р. А., Иванова Ф. Г., Леонов М. Г., Пономаренко Д. М., Садакова Е. С., Султанбаев А. В., Хоринко А. В., Шкрадюк А. В., Юкальчук Д. Ю., Яворская М. А., Шатохина А. С. – врачи-исследователи исследовательских центров по протоколу № CLO1418141, Артамонова Е. В. является национальным координатором исследования, спонсором которого является группа компаний «Р-Фарм».

Key results of a multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of previous therapy NIRMA

E. V. Artamonova^{1,2,3}, E. P. Anokhina⁴, K. G. Babina⁵, N. P. Basova⁶, S. P. Deminova⁷, R. A. Zhukov^{8,9}, F. G. Ivanova^{10,11}, M. G. Leonov¹², D. M. Ponomarenko¹³, E. S. Sadakova¹⁴, A. V. Sultanbaev¹⁵, A. V. Khorinko¹⁶, A. V. Shkradyuk¹⁷, D. Yu. Yukalchuk¹³, M. A. Yavorskaya¹⁸, A. S. Shatokhina¹⁹, Yu. Yu. Makarycheva²⁰, T. Yu. Dergacheva²¹, M. A. Egorova²¹, A. V. Petkova²¹, E. V. Kondrashova²¹, M. Yu. Samsonov^{21,22}

¹N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁵Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; ⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia; ⁷Khabarovsk Krai Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia; ⁸Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; ⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁰Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia; ¹¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia; ¹²Oncology Dispensary No. 3, Novorossiysk, Russia; ¹³Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia; ¹⁴Oncology and Medical Radiology Center, Kirov, Russia; ¹⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ¹⁶Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ¹⁷Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V.M. Efetova, Simferopol, Russia; ¹⁸Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ²⁰Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ²¹JSC R-Pharm (R-Pharm Group of Companies), Moscow, Russia; ²²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Chemotherapy is an integral part of drug treatment of patients with metastatic breast cancer (mBC), regardless of the biological subtype of the tumor, and the availability of a large number of effective drug treatment options can significantly increase life expectancy. Intensive neoadjuvant and adjuvant chemo ± targeted therapy, as well as pretreatment for the metastatic form of the disease, can significantly reduce the effectiveness of subsequent lines of chemotherapy, which complicates the choice of treatment options. That is why the results of modern observational studies of real clinical practice are of exceptional value. Ixabepilone is a semi-synthetic analogue of epothilone B, used for locally advanced or metastatic breast cancer when previous therapy is ineffective.

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and tolerability of ixabepilone alone and in combination with chemo- or target drugs in real clinical practice in the Russian Federation.

Methods. A multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with ineffectiveness of previous therapy NIRMA (CLO1418141) included 101 patients who received ixabepilone as monotherapy and in various combinations in the 1st and subsequent lines of therapy from 01.01.2021 to 31.12.2023 in 15 oncological institutions of the Russian Federation.

Results. The median of previous therapy lines for metastatic disease was 3. Ixabepilone therapy was administered alone (n=58), in combination with capecitabine (n=30), or in combination with trastuzumab (n=13). The median PFS was 5.77 months. [95% CI 5.31–6.07] The objective response rate was 35.64% (36/101), including 1 complete and 35 partial responses. Disease control rate in intensively pre-treated patients with mBC reached 84.16% (84/101). Adverse events (AE) of any severity were recorded in 25.74% of cases. The main adverse events with ixabepilone were neutropenia and peripheral polyneuropathy. In no case did toxicity lead to early discontinuation of treatment or death. In patients with mBC progression after anthracyclines and taxanes, the combination of ixabepilone with capecitabine or ixabepilone with trastuzumab demonstrates extremely high disease control rates in modern Real Clinical Practice (RCP). Ixabepilone monotherapy is an option of choice in patients with breast cancer progression after anthracyclines, taxanes and capecitabine.

KEYWORDS: metastatic breast cancer, chemotherapy, ixabepilone, real clinical practice.

CONFLICT OF INTERESTS. T. Yu. Dergacheva, M. A. Egorova, A. V. Petkova, E. V. Kondrashova, M. Yu. Samsonov are employees of R-Pharm Group of Companies, E. P. Anokhina, K. G. Babina, N. P. Basova, S. P. Deminova, R. A. Zhukov, F. G. Ivanova, M. G. Leonov, D. M. Ponomarenko, E. S. Sadakova, A. V. Sultanbaev, A. V. Khorinko, A. V. Shkradyuk, D. Yu. Yukalchuk, M. A. Yavorskaya, A. S. Shatokhina – physician-researchers of scientific centers under protocol No. CLO1418141, Artamonova E. V. is the National Coordinator of the study sponsored by R-Pharm Group of Companies.

Введение

В последние несколько лет основными направлениями исследований в области системного лечения рака молочной железы (мРМЖ) была персонализация лечебных стратегий. Так, при люминальном HER2-негативном мРМЖ важную роль играли поиски новых молекулярно-генетических нарушений (мутации PIK3CA, AKT, PTEN и др.) и разработка методов комбинированной гормон + молекулярно-нацеленной терапии [1–5], при HER2-позитивном мРМЖ арсенал лечебных опций обогатился целым рядом новых анти-HER2-препаратов [6–11], а при тройном негативном мРМЖ (ТН мРМЖ) появились показания не только для иммунохимиотерапии [12], но и для новых эффективных

конъюгатов антитело-цитостатик [13–17]. На этом фоне значительно реже обсуждались и анализировались исследования в области именно химиотерапии (ХТ) мРМЖ. Однако на самом деле значение ХТ продолжает оставаться неизменным: она представляет собой неотъемлемую часть системного лечения не только тройного негативного и HER2-позитивного, но и ЭР+ HER2-подтипа болезни [18–20]. Показаниями для назначения ХТ при ЭР+ мРМЖ традиционно считаются висцеральный криз, а также отсутствие эффекта от трех последовательных линий ГТ (т.е. исчерпанность ГТ). Таким образом, рано или поздно, но все пациентки с мРМЖ должны получить несколько линий химиотерапии, а наличие большого числа эффективных опций лекарственного лечения

позволяет значимо увеличить продолжительность жизни и перевести мРМЖ в хроническое заболевание.

И моно-, и полихимиотерапия являются возможными вариантами выбора при мРМЖ. Полихимиотерапия превосходит монохимиотерапию по частоте полных и частичных регрессий, однако сопровождается большей токсичностью, ухудшает качество жизни и не увеличивает ее продолжительность [21–25]. В целом эксперты рекомендуют последовательное назначение цитостатиков в монорежимах, по крайней мере, для пациентов, не нуждающихся в объективном ответе [26, 1].

Однако сегодня характеристики пациенток, получающих ХТ по поводу мРМЖ, значительно изменились: интенсивная предшествующая неоадьювантная и адьювантная химио ± таргетная терапия, а также предпочтительность по поводу метастатической формы болезни (иммунотерапия мТНРМЖ, современная анти-HER2-терапия или полная исчерпанность линий гормоно-таргетной терапии люминального HER2-негативного РМЖ) могут значительно снизить эффективность последующих линий ХТ, что ставит онкологов перед трудным и зачастую неопределенным выбором в отношении предпочтительных лечебных опций. Как правило, выбор следующей линии осуществляется эмпирически – путем назначения цитостатика, который не использовался ранее. Именно поэтому результаты современных наблюдательных исследований реальной клинической практики представляют собой исключительную ценность, так как дают нам информацию об эффективности традиционных цитостатиков в значительно более широкой (по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями) популяции пациенток, получивших все опции современной персонализированной терапии.

Одним из препаратов, традиционно назначаемых при мРМЖ, является иксабепилон – полусинтетический аналог эпитилона В второго поколения. Несмотря на некоторую схожесть механизма действия с таксанами (стабилизация микротрубочек и остановка митоза), иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность в отношении таксан-резистентных опухолей [27, 28]. Считается, что резистентность к таксанам связана с мутациями β -тубулина или гиперэкспрессией β -тубулина III типа, но благодаря своим структурным особенностям иксабепилон взаимодействует с микротрубочками и при наличии этих генетических альтераций [29–32]. Кроме того, эпитилоны (иксабепилон) могут быть эффективны и при других нарушениях, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [33]. Так, иксабепилон практически не выводится Р-гликопротеиновой помпой и активен при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, а также высокой экспрессии MDR 1 и MRP1 мРНК [34, 35].

При антрациклин-резистентном мРМЖ иксабепилон продемонстрировал 41,5% частоты объективного ответа (ЧОО) с медианой длительности ответа (мДО) 8,2 мес и медианой общей выживаемости (мОВ) 22 мес [36]. Еще в одном исследовании у пациенток, ранее не получавших таксаны, ЧОО на иксабепилон составила 57%, контроль роста опухоли (КРО) – 83%, медиана времени до прогрессирования (мВДП) – 5,5 мес [37]. При таксан-резистентном мРМЖ иксабепилон в монорежиме позволил добиться 12–22% ЧОО с КРО 53–58% [38, 39]. И, наконец, у больных мРМЖ

с прогрессированием после антрациклинов, таксанов и капецитабина (n=126) эффективность терапии иксабепилоном составила 11,5% частичных регрессий по независимой оценке (18% – по оценке исследователей) и 50% стабилизаций при мОВ 8,6 мес, причем эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики [40]. По результатам этого исследования иксабепилон в монорежиме был рекомендован у данной категории пациенток.

Как мы уже обсуждали выше, ряд пациентов нуждается в достижении объективного ответа, и вариантом выбора в таком случае должна стать комбинированная ХТ. В двух РКИ III фазы CA163–046 (n=752) и CA163–048 (n=1221) сравнили комбинацию иксабепилона с капецитабином и монотерапию капецитабином при антрациклин-таксан-резистентном мРМЖ [41, 42]. Комбинация иксабепилона с капецитабином имела существенные преимущества и была одобрена для лечения РМЖ, прогрессирующего после таксанов и антрациклинов. Позднее результаты этих двух исследований были включены в объединенный анализ Jassem J. et al. [43], в руке комбинации иксабепилона с капецитабином n=984, в руке монотерапии капецитабином n=989, эффективность оценена у 855 и 857 пациенток соответственно. Сравнимые группы были сбалансированными по всем основным факторам прогноза, включая поражение 2 и более органов и систем (48 и 47% соответственно), висцеральные метастазы (50 и 49%), HER-2-позитивный статус (15 и 16%), наличие рецепторов эстрогенов (52 и 51%), трижды-негативный подвариант опухоли (22 и 23%). Добавление иксабепилона к капецитабину по сравнению с монохимиотерапией капецитабином достоверно увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП) и ЧОО (мВБП 5,6 мес vs 4,2 мес, HR=0,80, 95% ДИ 0,73–0,88; p<0,0001; ЧОО 42%, включая 3% полных регрессий, vs 25%, включая 2% полных регрессий, соответственно). Отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости (мОВ 14,6 мес vs 13,6 мес, HR 0,92; p=0,0861). В особой подгруппе пациенток с ранним (<12 мес) прогрессированием после нео- или адьювантной ХТ с антрациклинами и таксанами (n=239) добавление иксабепилона в 2 раза увеличило мВБП (5,6 мес vs 2,8 мес, HR=0,58, 95% ДИ 0,45–0,76; p<0,0001), ЧОО (46% vs 24%) и на 2,6 мес продлило продолжительность жизни (мОВ 15,1 мес vs 12,5 мес, HR=0,84, 95% ДИ 0,65–1,10; p=0,2081). По результатам всех исследований иксабепилон начал широко применяться в терапии мРМЖ.

Как мы уже отмечали ранее, современный ландшафт последовательных линий терапии мРМЖ значительно изменился, обогатившись новыми опциями персонализированной терапии, что требует переосмысления места традиционных цитостатиков с оценкой их эффективности в сегодняшней реальной клинической практике.

Цель данного исследования – оценить эффективность и переносимость иксабепилона в монорежиме и в комбинациях с химио- или таргетными препаратами в реальной клинической практике в РФ.

Методы

Для достижения поставленной цели проведено многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование терапии иксабепилоном в рутинной клинической

практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA (CLO1418141). В исследование включена 101 пациентка, получавшая лечение иксабепилоном в монотерапии и в составе различных комбинаций в 1-й и последующих линиях терапии с 01.01.2021 по 31.12.2023 в 15 онкологических учреждениях РФ.

Первичная задача – оценить выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП/PFS).

Дополнительные задачи – оценить частоту объективного ответа (ЧОО/ORR), контроль над заболеванием (КЗ/DCR), длительность ответа (ДО/ DOR), время до прогрессирования болезни (ВДП/ТТР) и безопасность.

В качестве поисковых задач оценивались общая выживаемость (ОВ/OS) и влияние различных факторов (характеристики пациента и опухоли), а также редукции дозы на показатели эффективности терапии.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- гистологическое подтверждение диагноза;
- прогрессирование во время / после терапии антрациклинами, таксанами или капецитабином (включая наличие резистентности к указанным препаратам);
- наличие как минимум одного измеряемого очага в соответствии с критериями RECIST 1.1;
- наличие исходного КТ-исследования и результатов оценки опухолевого ответа после начала терапии иксабепилоном.

Для анализа эффективности различных режимов лечения были выделены следующие терапевтические группы:

- иксабепилон в монотерапии;
- иксабепилон в комбинации с капецитабином;
- иксабепилон в комбинации с трастузумабом*;
- иксабепилон в комбинации с другими препаратами по выбору врача (одна пациентка получала иксабепилон + трастузумаб + капецитабин** и включена в анализ «иксабепилон в комбинации с трастузумабом»).

Статистический анализ проведен с помощью языка статистического программирования R версии 4.2.2. Анализ выживаемости проводился путем построения

кривых Каплана – Майера с оценкой медианы дожития, различия между группами оценивались с использованием лог-рангового теста. Для оценки статистических различий между частотами событий в группах терапии применялся точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика включенных пациентов

В исследование включена 101 пациентка (табл. 1), которой проводилась терапия иксабепилоном в монорежиме ($n=58$), в комбинации с капецитабином ($n=30$) или в комбинации с трастузумабом ($n=13$, случаи применения тройной комбинации иксабепилон + трастузумаб + другой цитостатик также отнесли к этой группе). Возраст колебался от 36 до 76 лет (средний возраст 57,26 года), подавляющее большинство – 93,07% (94/101) – имели статус ECOG 0–1, в 2 случаях комбинированной терапии иксабепилон + капецитабин отмечен статус ECOG 2, показатель не оценен у 5. В 27,72% случаев пациенты имели поражение 1–2 органов, в 39,60% – 3–4 органа и в 32,67% – 5 и более органов и систем. Таким образом, подавляющее большинство (72,37%) пациенток имели поражение 3 и более органов и систем, при этом висцеральные метастазы выявлены во всех 100% случаев (55,45% – метастазы в легких и 35,64% – метастазы в печени). Длительность заболевания до начала терапии иксабепилоном значительно колебалась и составила до 2 лет у 14,85%, 3–5 лет – у 45,54% и более 5 лет – у 39,6% пациентов (табл. 1). 23,76% (24/101) опухолей были эстроген-рецептор-положительными (ЭР+), 30,69% (31/101) – HER2-позитивными, рецепторы прогестерона экспрессировали 7,92% (8/101), тройными негативными 37,62% (38/101).

Медиана линий предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания составила в группе монотерапии 3, комбинации с капецитабином 2 и комбинации с трастузумабом 4.

Медиана числа циклов терапии иксабепилоном достигла 8, в группе монотерапии также 8, для комбинации иксабепилон + капецитабин – 7 и для комбинации иксабепилон + трастузумаб – 6.

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Общее состояние пациента ECOG								
0–1	58	100,00	23	76,67	13	100,00	94	93,07
2 и более	0	0,00	2	6,67	0	0,00	2	1,98
Нет данных	0	0,00	5	16,67	0	0,00	5	4,95
Количество метастатических очагов								
1–2	17	29,31	9	30,00	2	15,38	28	27,72
3–4	26	44,83	7	23,33	7	53,85	40	39,60
5 и более	15	25,86	14	46,67	4	30,77	33	32,67

* – данная комбинация не включена в инструкцию по медицинскому применению препаратов Икземпра® и препаратов с международным непатентованным наименованием (МНН) трастузумаб.

** – данная комбинация не включена в инструкцию по медицинскому применению препаратов Икземпра® и препаратов с МНН трастузумаб и капецитабин.

Продолжение таблицы 1

Локализация висцеральных очагов								
Легкие	35	60,34	13	43,33	8	61,54	56	55,45
Печень	21	36,21	12	40,00	3	23,08	36	35,64
Отсутствуют	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Длительность заболевания на момент начала терапии препаратом иксабепилоном								
До 2 лет	7	12,07	7	23,33	1	7,69	15	14,85
3–5 лет	25	43,10	14	46,67	7	53,85	46	45,54
Более 5 лет	26	44,83	9	30,00	5	38,46	40	39,60

Эффективность лечения

Эффективность терапии оценена у всех пациенток (табл. 2, 3).

Медиана ВБП составила 5,77 мес [95% ДИ 5,31–6,07] (рис. 1) и существенно не различалась при сравнении монотерапии [5,77 мес, 95% ДИ 5,25–6,10] и ком-

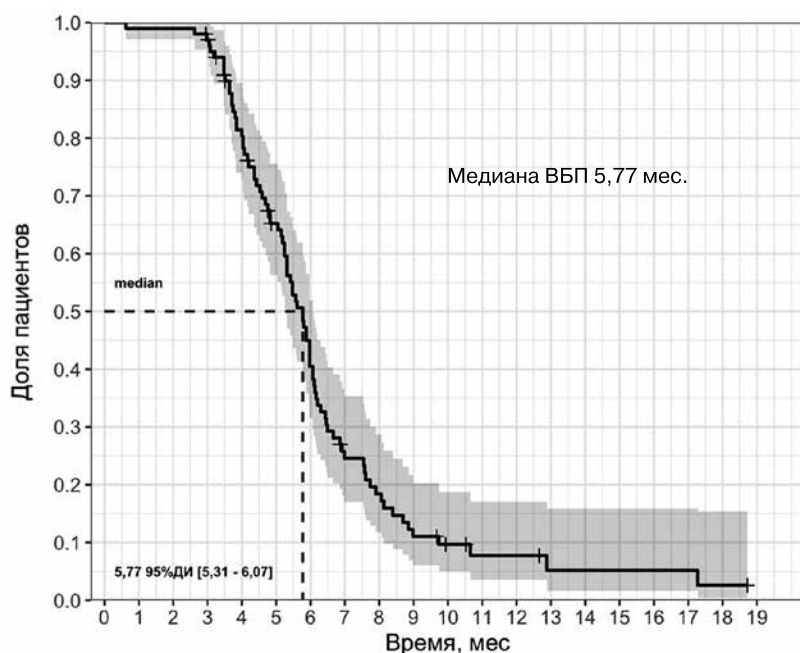
бинации с капецитабином [5,61 мес, 95% ДИ 4,75–7,57], HR=0,927 [95% ДИ 0,573–1,499], p=0,075 (рис. 2). В подгруппе комбинации иксабепилона с трастузумабом мВБП достигла 6,2 мес.

Показатели и графики времени до прогрессирования болезни практически совпадали с показателями выживаемости без прогрессирования (данные представлены в таблице 2).

Объективный ответ оценен у всех пациенток, частота его составила 35,64% (36/101), включая 1 полную и 34,65% (35/101) частичных регрессий. Стабилизации отмечены еще в 48,51% (48/101) случаев, таким образом, контроль заболевания при применении иксабепилона (в монорежиме или в комбинациях) у интенсивно-предлеченных пациенток с мРМЖ достиг 84,16% (84/101) (табл. 3).

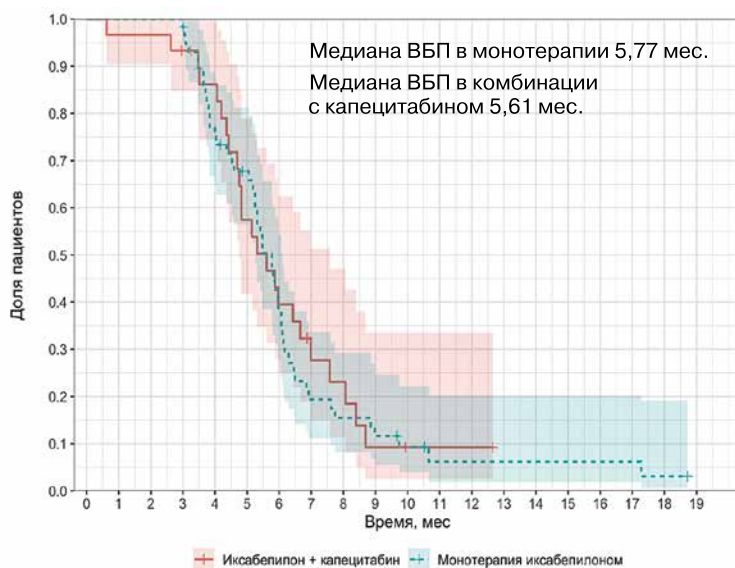
Подгрупповой анализ показал, что ЧОО при применении комбинации иксабепилона с капецитабином достигла 40% (12/30) и была на 7,24% выше, чем в подгруппе монотерапии иксабепилоном (32,76%–19/58), различия не достоверны. КЗ в комбинированной группе регистрировался статистически значимо чаще, чем при монотерапии, – 96,67% (29/30) против 77,59% (45/58) соответственно, выигрыш достиг 19,08%, p=0,0441. Напротив, прогрессирование заболевания при первом контрольном КТ отмечено только у 1 (3,33%) пациентки, получавшей комбинацию иксабепилона с капецитабином, по сравнению с 13 пациентками (22,41%) в подгруппе монотерапии, различия достигли статистической значимости, p=0,0441 (табл. 3). Также высокая ЧОО и частота КЗ отмечены для комбинации иксабепилон + трастузумаб: 38,46% (5/13) и 84,62% (11/13) соответственно.

Медиана длительности ответов во всей когорте составила 3,25 мес и была статистически значимо больше при комбинации иксабепилона с капецитабином (5,08 мес) по сравнению с монотерапией (2,98 мес, HR=0,415;



N прогрессий 0 1 1 3 19 33 55 69 74 80 81 82 82 83 83 83 83 84 84

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования во всей группе



N событий
Иксабепилон + капецитабин 0 1 1 2 4 12 17 20 21 24 24 24 24 24 24 24 24 24 24
Монотерапия иксабепилоном 0 0 0 1 14 18 33 43 45 47 48 49 49 49 49 49 49 50 50

Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в подгруппах монотерапии иксабепилоном и комбинации иксабепилон + капецитабин

Таблица 2
Результаты оценки ВБП и ВДП

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП/PFS)									
Число событий (ПЗ или ЛИ), n – %	50	86,21 %	24	80 %	0,6548	10	76,92 %	84	83,17 %
Медиана [95% ДИ], мес	5,77 [5,25; 6,10]		5,61 [4,75; 7,57]		0,7545	6,20 [5,57; NA]		5,77 [5,31; 6,07]	
Отношение рисков (HR) [95% ДИ]	0,927 [0,573; 1,499]					НП			
Время до прогрессирования (ВДП/TPP)									
Число событий ПЗ, n – %	50	86,21 %	24	80 %	0,6548	10	76,92 %	84	83,17 %
Медиана [95% ДИ], мес	5,77 [5,25; 6,10]		5,61 [4,75; 7,57]		0,7545	6,20 [5,57; NA]		5,77 [5,31; 6,07]	
Отношение рисков (HR) [95% ДИ]	0,927 [0,573; 1,499]					НП			

Примечание. ПЗ – прогрессирование заболевания; ЛИ – летальный исход; ДИ – доверительный интервал; HR – Hazard ratio, отношение рисков; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (лог-ранговый тест для кривых выживаемости и точный тест Фишера для долей).

Таблица 3
Частота объективного ответа

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		Значение p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
	N	% [95% ДИ]	N	% [95% ДИ]		N	% [95% ДИ]	N	% [95% ДИ]
ЧОО (ПО+ЧО)	19	32,76 [22,08; 45,58]	12	40 [24,59; 57,68]	0,622	5	38,46 [17,71; 64,48]	36	35,64 [26,99; 45,35]
Разница частот, % [95% ДИ]	7,24 [-13,49; 28,07]					НП			
КЗ (ПО+ЧО+СТ)	45	77,59 [65,34; 86,41]	29	96,67 [83,33; 99,41]	0,0442	11	84,62 [57,77; 95,67]	85	84,16 [75,81; 90,01]
Разница частот, % [95% ДИ]	19,08 [3,49; 30,68]					НП			
ПО	0	0 [0; 6,21]	1	3,33 [0,59; 16,67]	0,88	0	0 [0; 22,81]	1	0,99 [0,17; 5,4]
ЧО	19	32,76 [22,08; 45,58]	11	36,67 [21,87; 54,49]	0,897	5	38,46 [17,71; 64,48]	35	34,65 [26,09; 44,34]
СЗ	26	44,83 [32,75; 57,55]	17	56,67 [39,2; 72,62]	0,4076	6	46,15 [23,21; 70,86]	49	48,51 [39; 58,14]
ПЗ по КТ	13	22,41 [13,59; 34,66]	1	3,33 [0,59; 16,67]	0,04419	2	15,38 [4,33; 42,23]	16	5,84 [9,99; 24,19]

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; КЗ – контроль над заболеванием; НР – нежелательная реакция; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (точный тест Фишера для долей).

Таблица 4
Длительность объективных ответов

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
Длительность ответа (ΔO/DOR)									
Число событий (ПЗ после ПО или ЧО), n/N (% [95% ΔИ])	17/19	89,47 [68,61; 97,06]	8/12	66,67 [39,06; 86,19]	0,2718	3/5	60 [23,07;88,24]	28/36	77,78 [61,92; 88,28]
Медиана [95% ΔИ], мес	2,98 [2,36; 3,64]		5,08 [3,02; NA]		0,0246	5,84 [2,26; NA]		3,25 [3,02; 4,92]	
Отношение рисков (HR) [95% ΔИ]	0,415 [0,189; 0,911]					НП			

Примечание. ДИ – доверительный интервал; HR – Hazard ratio, отношение рисков; ПЗ – прогрессирование заболевания; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (лог-ранговый тест для кривых выживаемости и точный тест Фишера для долей).

p=0,0246). Также высокая мДО отмечена в подгруппе иксабепилон + трастузумаб – 5,84 мес (табл. 4).

В рамках проведенного на данный момент анализа медиана ОВ не достигнута, поэтому данные по ОВ не представляются. В следующих публикациях также будет представлен анализ эффективности терапии в зависимости от подтипа, распространенности, линии терапии и других характеристик.

Переносимость лечения

Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы в 25,74 % случаев, при этом нежелательные реакции, связанные с терапией (НР), составили всего 5,94 %.

Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона в монотерапии были нейтропения и периферическая полинейропатия (табл. 5). Частота нейтропении 3–4-й степени составила всего 3 % (3 случая только в группе комбинации с капецитабином), фе-

брильная нейтропения или инфекционные осложнения не зарегистрированы. Также в подгруппе иксабепилон + капецитабин зарегистрирован 1 (0,99 %) случай развития анемии 3-й степени. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, частота ее в РКП была низкой и достигла 1-й степени у 6 пациенток (5,94 %), 2-й степени – у 2 (1,98 %) и 3-й степени – еще у 2 (1,98 %) пациенток.

Ни в одном случае токсичность не привела к досрочному прекращению лечения или летальному исходу, что свидетельствует о хорошей переносимости иксабепилона и комбинаций на его основе в РКП.

Обсуждение

В настоящее время исследования РКП являются важнейшим инструментом генерации доказательств эффективности лечебных стратегий за пределами рандомизированных клинических исследований (РКИ). Необходимость проведения

исследований РКП обусловлена целым рядом недостатков, характерных для РКИ: это и очень жесткий отбор, приводящий к недопредставленности определенных подгрупп пациенток (например, с серьезными сопутствующими заболеваниями, старшей возрастной категории, не очень комплаентных и т.д.), сложность проведения и дороговизна, относительно более медленный набор с получением результатов в период, когда в РКП уже появились новые лечебные опции, которые могут повлиять на эффективность изучаемой стратегии, и т.д. Этих проблем лишены исследования РКП, которые, однако, могут нести в себе риски предвзятости из-за неравномерного распределения отдельных характеристик между группами, внесения в дизайн изменений, влияющих на результат, а также более низкое качество и слабую детализацию данных (в большей степени это касается оценки переносимости в связи с низким репортированием нежелательных явлений в медицинской документации). Тем не менее в марте 2022 г. термины RWD (данные реальной клинической практики) и RWE (доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики) закрепились в законодательстве ЕАЭС в рамках решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 17.03.2022) «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» и действуют на территории стран-участниц ЕАЭС [44]. FDA (Food and Drug Administration США) и EMA (European Medical Agency) признают результаты RWD/RWE (Real World Data/Real World Evidence) важными для принятия клинических решений, оценки регуляторных аспектов, постмаркетинговых анализов применения лекарственных препаратов [45], а ведущее мировое профессиональное общество по исследованию экономики здравоохранения и исходов применения медицинских технологий (HEOR) поставило исследования РКП и полученные на их основе реальные клинические доказательства (РКД) на первое место в стратегических инициативах общества на 2024–2025 гг. [46].

Таблица 5
Частота нежелательных явлений, зарегистрированных после применения исследуемого препарата иксабепилона в монотерапии и в составе комбинированной терапии (n=101)

Нежелательное явление	Степень тяжести	Общая популяция (n=101)
Анемия	2	2 (1,98%)
	3	1 (0,99%)
	1	3 (2,97%)
Астения	1	1 (0,99%)
Гепатотоксичность	1	2 (1,98%)
Гипопроотеинемия	1	1 (0,99%)
Повышение числа лейкоцитов	1	1 (0,99%)
Полинейропатия	1	6 (5,94%)
	2	2 (1,98%)
	3	2 (1,98%)
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	3	1 (0,99%)
Снижение числа лейкоцитов	1	5 (4,95%)
Снижение числа нейтрофилов	3	2 (1,98%)
	4	1 (0,99%)
Токсическая кардиомиопатия	1	1 (0,99%)

Примечание. n – число субъектов, получавших иксабепилон или любой из препаратов (капецитабин или трастузумаб) как минимум один раз. При расчете частоты (%) за 100% принимается число пациентов в общей популяции.

Мы оценили роль и место иксабепилона в условиях современной клинической практики РФ. Оказалось, что, несмотря на значительный период, прошедший с момента завершения и публикации результатов РКИ III фазы, ознаменовавшийся появлением новых линий персонализированной терапии РМЖ (здесь и интенсификация режимов нео- и адъювантной ХТ, внедрение стратегий постнеоадъювантной и адъювантной терапии, применение комбинированной гормонотерапии с включением iCDK4/6, iPIK3CA, а также анти-PD 1/PD-L1 антител для лечения мТН РМЖ), иксабепилон продолжает оставаться высокоэффективной опцией для пациентов с прогрессированием процесса после терапии антрациклинами, таксанами или капецитабином.

В нашем исследовании мВБП в группе монотерапии (а в нее попали пациентки, ранее получавшие все три препарата – антрациклин, таксан и капецитабин) составила 5,8 мес и была даже несколько выше, чем у менее предпочтенных пациенток, получавших монотерапию капецитабином в РКИ III фазы (табл. 6). Медиана ВБП для комбинации иксабепилона с капецитабином в нашем исследовании соответствовала данным РКИ, данные по ОВ ожидаются.

ЧОО на монотерапии иксабепилоном в нашем исследовании была несколько ниже по сравнению с комбинацией иксабепилона с капецитабином, где был зарегистрирован в том числе даже полный ответ. Комбинация также обеспечивала большую частоту контроля заболевания по сравнению с монорежимом. Необходимо также отметить высокую непосредственную эффективность комбинации иксабепилона с трастузумабом, где также была зарегистрирована в том числе и полная регрессия опухоли. Несмотря на то что статистической значимости различий в ЧОО между подгруппами моно- и комбинированной терапии нами не выявлено, продолжительность ответов была достоверно больше при применении комбинаций иксабепилона с капецитабином и иксабепилона с трастузумабом. В целом, несмотря на более высокую, по сравнению в РКИ, предпочтенность наших пациенток, КЗ в подгруппе иксабепилона с капецитабином достиг впечатляющей цифры 96,67%, а в подгруппе иксабепилона с трастузумабом – 84,62%. Эти данные свидетельствуют о некоторых преимуществах комбинированной стратегии у интенсивно-предлеченных пациенток, хотя различий в показателях ВБП или ВДП нами не отмечено.

В завершение нашего обсуждения необходимо сказать, что иксабепилон является представителем отдельного класса противоопухолевых агентов – эпотилонов, эффективных в том числе при развитии множественной лекарственной устойчивости, что подтверждено многочисленными данными клинических исследований и исследованиями РКП.

У больных с прогрессированием мРМЖ после антрациклинов и таксанов комбинация иксабепилона с капецитабином или иксабепилона с трастузумабом демонстрирует чрезвычайно высокие показатели контроля заболевания в современной РКП. Так как переносимость ХТ у интенсивно-предлеченных пациенток, как правило, ухудшается, а комбинации обладают несколько большей токсичностью по сравнению с монорежимами, заслуживает особого внимания тот факт, что монотерапия икса-

Таблица 6
Результаты исследований III фазы по сравнению комбинации
иксабепилона с капецитабином и монотерапии капецитабином
у больных РМЖ

Исследование	CA163-046*		CA163-048**	
	Икс + кап (n=375)	Кап (n=377)	Икс + кап (n=609)	Кап (n=612)
Объективный ответ, %	35	14	43,3	28,8
Медиана ВБП, мес	5,8	4,2	6,2	4,1
HR (95% ДИ)	0,75 (0,64–0,88)		0,79 (0,69–0,90)	
p	0,0003		0,0005	
Медиана ОБ, мес	12,9	11,1	16,4	15,6
Число событий	310	329	430	450
HR (95% ДИ)	0,90 (0,77–1,05)		0,90 (0,78–1,03)	
p	0,1936		0,1162	

Примечание. * – независимая оценка; ** – оценка исследователей; ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОБ – общая выживаемость, Икс+Кап – иксабепилон+капецитабин, Кап – капецитабин, HR – Hazard ratio, отношение рисков.

бепилоном не уступает комбинации по выживаемости без прогрессирования болезни. Тем не менее, с учетом непосредственной эффективности, комбинированные режимы имеют некоторые преимущества. Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

Список литературы / References

- Артамонова Е. В. Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы, Рак молочной железы: руководство для врачей / под ред. Д. А. Рябчикова, А. В. Петровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 400 с.: ил. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400. ISBN 978-5-9704-7499-0. С. 251–278.
- Artamonova E. V. Drug treatment of metastatic breast cancer, *Breast cancer: a guide for doctors* / edited by D. A. Ryabchikov, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p.: ill. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400. ISBN 978-5-9704-7499-0. P. 251–278.
- Rugo H, Mayer I, Conte P, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2019; 79 (13 Suppl.): Abstract nr CT142.
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (Suppl. 15): Abstract 1006.
- Hamdy Azim, Nagi S, El Saghir, Yoon-Sim Yap, Yesim Eralt, Seock-Ah Im, Singh Malwinder, Hikmat Abdel-Razeq, Sudeep Gupta, Elena Artamonova, Julie Rihani, Teresa Delgar Alfaro, Jiwen Wu, Huilin Hu, Melissa Gao, Yen-Shen Lu. RIGHT Choice Visceral crisis Subgroup Analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34: S350–S351, 402P DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.579 https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2023/abstracts
- Артамонова Е. В., Владимиров Л. Ю., Жукова Л. Г., Орлова Р. В., Карабина Е. В., Коваленко Е. И., Жихорев Р. С., Ногина Е. Н., Тюгина Я. А., Шкрадюк А. В., Юкальчук Д. Ю. Промежуточные данные исследования PROSPERITY проспективного наблюдательного исследования по оценке клинических исходов, схем лечения и характеристик пациенток с HR+/HER2-распространенным РМЖ, получающих лечение с применением препарата рибосиклиб, препарата алпелисид, эндокринной терапии или химиотерапии в условиях рутинной клинической практики в России. *Газета RUSSCO*. 2023; 3: 11–12.
- Artamonova E. V., Vladimirova L. Y., Zhukova L. G., Orlova R. V., Karabina E. V., Kovalenko E. I., Zhikhorev R. S., Nogina E. N., Tyugina Ya. A., Shkradyuk A. V., Yukalchuk D. Yu. Interim data from the PROSPERITY study, a prospective observational study to assess clinical outcomes, treatment regimens, and characteristics of patients with HR+/HER2-advanced breast cancer receiving treatment with ribociclib, alpelisib, endocrine therapy, or chemotherapy in routine clinical practice in Russia. *RUSSCO Newspaper*. 2023; 3: 11–12. (In Russ.).
- Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England J med*. 2015; 724–734. DOI: 10.1016/S1473-0409(15) 30863-0
- Erika Hamilton; Komal Jhaveri; Shereen Loi; Carey Anders; Peter Schmid; Konstantin Penkov; Elena Artamonova; Lyudmila Zhukova; Daniil L. Stroyakovsky; Dinesh Chandra Dova; Rafael Villanueva; Flavia Micheli; Sarat Chandraratny; Matt Wilson; Sarice R. Boston; Adam Konpa; Shoubhik Mondal; Fabrice Andre. Abstract PD 18-11: Dose-Expansion Study of Trastuzumab Deruxtecan as Monotherapy or Combined with Pertuzumab in Patients with Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Breast Cancer in DESTINY-Breast07 (DB-07). *Cancer Res*. 2023; 83 (5_Supplement): PD 18-11. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-PD 18-1
- Лубеникова Е. В., Ганшина И. П., Манукян М. Ш., Тюрин И. Е., Артамонова Е. В. Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения trastuzumab деруктекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2024; 18 (10): 66–73.

- Lubennikova E. V., Ganshina I. P., Manukyan M. Sh., Tyurin I. E., Artamonova E. V. Expanding the possibilities of therapy for HER2-low metastatic breast cancer: experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer. *Medical Council*. 2024; 18 (10): 66–73. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/ms2024-246
- Manich C. S., Modi S., Krop I., Park Y. H., Kim S. B., Tamura K. et al. 279P trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32: S485–S486. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562
- Saura Manich C., S. Modi, I. Krop, Y. H. Park, S. Kim, K. Tamura et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32 (suppl. 5): S457–S515. DOI: 10.1016/annonc/annonc689
- André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges C, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; S0140-6736 (23) 00725-0. DOI: 10.1016/S0140-6736 (23) 00725-0
- Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Фролова М. А. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1.2. Локальные опухоли. 2024; 14 (3 s2): 32–81.
- Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhigulev A. N., Zhukova L. G., Koroleva I. A., Parokon-naya A. A., Semiglazova T. Yu., Stenina M. B., Frolova M. A. Breast cancer. Practical recommendations RUSSCO. Part 1.2. Malignant tumors. 2024; 14 (3 s2): 32–81. (In Russ.).
- Bardia et al. 2017. *J Clin Oncol* 35 (19): 2141–2148.
- Bardia et al. 2021. *NEJM* 384 (16): 1529–1541.
- Rugo et al. 2022. *J Clin Onc* 40 (29): 3375–3376.
- Rugo et al. 2023. *The Lancet* 402 (10411): 1423–1433.
- Датопотамаба деруктекан
- Im, S. A., Gennari, A., Park, Y. H., Kim, J. H., Jiang, Z. F., Gupta, S., ... & Harbeck, N. (2023). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO open*. 8 (3): 101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541
- ESMO Breast Cancer Pocket Guideline 2024. URL: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=8&loadPdf=1
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 5.2024 – October 15, 2024. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3439–3460.
- Cardoso F., Bedard Ph. L., Winer E. P. et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1174–1181.
- O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior Survival with Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pre-treated Patients with Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol*. 2002; 15: 2812–2823.
- Albain K. S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). *Proc. ASCO*. 2004; 23: 5 (abstract 510).
- Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
- В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотко, Т. Ю. Семиглазова, Е. В. Артамонова, А. С. Артемьева и соавт. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». Вопросы онкологии. V. F. Semiglazov, P. V. Kivorotko, T. Yu. Semiglazova, E. V. Artamonova, A. S. Artemyeva, et al. I St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024». *Oncology Issue*. (In Russ.).
- Fojo AT, Meneffee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol*. 2005; 32: S3–8.
- Or GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene*. 2003; 22: 7280–95.
- Paradiso A, Mangia A, Chiriat A, et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16 (Suppl. 4): iv14–19.
- Martello LA, Verdier-Pinard P, Shen HJ, et al. Elevated levels of microtubule destabilizing factors in a Taxol-resistant/dependent A549 cell line with an β -tubulin mutation. *Cancer Res*. 2003; 63: 1207–13.
- Kamath K, Wilson L, Cabral F, et al. Beta III-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. *J Biol Chem*. 2005; 280: 12902–7.
- Kavallaris M, Burkhart CA, Horwitz SB. Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol. *Br J Cancer*. 1999; 80: 1020–25.
- Kowalski RJ, 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.
- McDaid HM, Mani S, Shen HJ 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.
- Lee JJ, Swain SM. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol*. 2005; 32: S22–6.
- 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.
- Denduluri N, Low JA, Lee JJ, 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.
- Low JA, Wedam SB, Lee JJ, 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.
- Thomas E, Tabernero J, Fomier 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.
- 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.

41. Thomas ES, Gomez HL, Li RK. et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5210-7.
42. Hortobagyi GN, Perez E, Vadajak E et al. Analysis of overall survival among patients with metastatic breast cancer receiving either ixabepilone plus capecitabine or capecitabine alone and review of results from two randomized phase III trials. *ASCO Breast*. 2008; – Abstr. 186.
43. Jassem J, Fein L, Karwal M. et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies. *The Breast*. 2012; 21: 89–94.

44. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000078>
45. <https://www.definitivehc.com/resources/glossary/real-world-data-real-world-evidence>
46. <https://www.ispor.org/heor-resources/about-heor/top-10-heor-trends>

Статья поступила / Received 25.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 31.03.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог химиотерапевтического дневного стационара⁴. E-mail: katty_shis94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654

Бабина Ксения Геннадьевна, врач-онколог, зав. химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением⁵. E-mail: k.babina@mail.ru. SPIN-code: 5824-8414. AuthorID: 1036669

Басова Наталья Петровна, зам. главного врача⁶. E-mail: zirovanp@yandex.ru

Дёмина Светлана Павловна, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. отделением противоопухолевой лекарственной химиотерапии⁷. E-mail: 79242163556@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования⁸, главный врач⁹, главный внештатный специалист-онколог Минздрава Красноярского края. E-mail: zukov_rus@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7210-3020

Иванова Феодосия Гавриловна, к.м.н., зав. отделением лекарственного лечения¹⁰, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), доцент базовой кафедры «онкология», факультет последипломного обучения врачей¹¹. E-mail: feodossiaiv@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-7661-1279

Леонов Михаил Генрихович, д.м.н., врач-онколог высшей категории, главный врач¹², главный онколог Управления здравоохранения администрации города Новосибирска. E-mail: novonko@yandex.ru. SPIN-code: 2750-4669. AuthorID: 587034

Понямаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной химиотерапии, врач-онколог высшей квалификационной категории¹³. E-mail: dmityu@ood38.ru

Садикова Екатерина Сергеевна, врач-онколог химиотерапевтического дневного стационара¹⁴. E-mail: sadakova.es@yandex.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., руководитель отдела противоопухолевой лекарственной терапии¹⁵. E-mail: sovaav@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Хоринко Андрей Витальевич, зав. отделением химиотерапии № 1¹⁶. E-mail: khorinko@mail.ru

Шкрадук Александр Викторович, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2¹⁷, главный внештатный специалист Минздрава Республики Крым по противоопухолевой лекарственной терапии. E-mail: shkradukav@mail.ru

Юкальчук Денис Юрьевич, зав. дневным стационаром при поликлиническом отделении (противоопухолевой лекарственной химиотерапии), врач-онколог высшей квалификационной категории¹⁸. E-mail: dyuyuu558@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8929-4978

Яворская Марина Алексеевна, зам. главного врача по медицинской части¹⁸. E-mail: marinayavorskaya13@mail.ru

Шатохина Алина Станиславовна, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 3¹⁹. E-mail: alina.shatokhina@yandex.ru. SPIN-code: 9644-0498. AuthorID: 1244820

Макарьчева Юлия Юрьевна, клинический фармаколог²⁰.

Дергачева Татьяна Юрьевна, директор департамента медицинской поддержки онкологических продуктов²¹. E-mail: dergacheva@rpharm.ru. ORCID: 0009-0009-2743-5438

Егорова Мария Александровна, старший медицинский советник²¹. E-mail: ma.egorova@rpharm.ru

Петкова Анна Васильевна, руководитель группы биостатистики²¹. E-mail: zinkovskaya@rpharm.ru. ORCID: 0000-0002-7028-0496

Кондрашова Екатерина Валерьевна, к.ф.н., медицинский советник²¹. E-mail: kondrashova@rpharm.ru

Самсонов Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры фармакологии²², медицинский директор²¹. E-mail: samsonov@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059

¹ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁶ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия; ⁷ГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии Хабаровского края», Хабаровск, Россия; ⁸ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁹ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁰ГБУ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия; ¹¹ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия; ¹²ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, Новороссийск, Россия; ¹³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; ¹⁴КОГБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия; ¹⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер города Уфы» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁶ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ¹⁷ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический

диспансер имени В. М. Ефетова», Симферополь, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; ²⁰ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ²¹АО «Р-Фарм» (группа компаний «Р-Фарм»), Москва, Россия; ²²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Anokhina Ekaterina P., oncologist of Chemotherapeutic Day Hospital⁴. E-mail: katty_shis94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654

Babina Ksenia G., oncologist, head of Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) Dept⁵. E-mail: k.babina@mail.ru. SPIN-code: 5824-8414. AuthorID: 1036669

Basova Natalia P., deputy chief physician⁶. E-mail: zirovanp@yandex.ru

Dyominova Svetlana P., oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Chemotherapy⁷. E-mail: 79242163556@yandex.ru

Zukov Ruslan A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course⁸, chief physician⁹, chief oncologist of the Ministry of Health of Krasnoyarsk Krai. E-mail: zukov_rus@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7210-3020

Ivanova Feodosia G., PhD Med, head of Drug Therapy Dept¹⁰, chief oncologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), associate professor at Dept¹¹. E-mail: feodossiaiv@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-7661-1279

Leonov Mikhail G., DM Sci (habil.), oncologist of the highest category, chief physician¹², chief oncologist of the Health Dept of the Novorossiysk City Administration. E-mail: novonko@yandex.ru. SPIN-code: 2750-4669. AuthorID: 587034

Ponomarenko Dmitry M., PhD Med, oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Chemotherapy¹³. E-mail: dmityu@ood38.ru

Sadakova Ekaterina S., oncologist at Chemotherapeutic Day Hospital¹⁴. E-mail: sadakova.es@yandex.ru

Sultanbaev Alexander V., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹⁵. E-mail: sovaav@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Khorinko Andrey V., head of Chemotherapy Dept No. 1¹⁶. E-mail: khorinko@mail.ru

Shkraduk Alexander V., head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2¹⁷, chief specialist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea for Antitumor Drug Therapy. E-mail: shkradukav@mail.ru

Yukalchuk Denis Yu., head of Day Hospital at the Outpatient Dept (Antitumor Drug Chemotherapy), oncologist of the highest qualification category¹⁸. E-mail: dyuyuu558@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8929-4978

Yavorskaya Marina A., deputy chief physician for Medical Care¹⁸. E-mail: marinayavorskaya13@mail.ru

Shatokhina Alina S., oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 3¹⁹. E-mail: alina.shatokhina@yandex.ru. SPIN-code: 9644-0498. AuthorID: 1244820

Makarycheva Yulia Yu., clinical pharmacologist²⁰.

Dergacheva Tatiana Yu., director of Dept of Medical Support for Oncology Products²¹. E-mail: dergacheva@rpharm.ru. ORCID: 0009-0009-2743-5438

Egorova Maria A., senior medical advisor²¹. E-mail: ma.egorova@rpharm.ru

Petkova Anna V., head of Biostatistics Group²¹. E-mail: zinkovskaya@rpharm.ru. ORCID: 0000-0002-7028-0496

Kondrashova Ekaterina V., PhD Pharm, medical advisor²¹. E-mail: kondrashova@rpharm.ru

Samsonov Mikhail Yu., PhD Med, associate professor at Pharmacology Dept²², medical director²¹. E-mail: samsonov@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059

¹N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁵Volograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volograd, Russia; ⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia; ⁷Khabarovsk Krai Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia; ⁸Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia; ⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁰Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia; ¹¹North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia; ¹²Oncology Dispensary No. 3, Novorossiysk, Russia; ¹³Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia; ¹⁴Oncology and Medical Radiology Center, Kirov, Russia; ¹⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ¹⁶Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ¹⁷Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V. M. Efetova, Simferopol, Russia; ¹⁸Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ²⁰Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ²¹JSC R-Pharm (R-Pharm Group of Companies), Moscow, Russia; ²²M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru

For citation: Artamonova E.V., Anokhina E.P., Babina K.G., Basova N.P., Deminova S.P., Zhukov R.A., Ivanova F.G., Leonov M.G., Ponomarenko D.M., Sadakova E.S., Sulthanbaev A.V., Khorinko A.V., Shkraduk A.V., Yukalchuk D.Yu., Yavorskaya M.A., Shatokhina A.S., Makarycheva Yu.Yu., Dergacheva T.Yu., Egorova M.A., Petkova A.V., Kondrashova E.V., Samsonov M.Yu. Key results of a multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of previous therapy NIRMA. *Medical alphabet*. 2025; (11): 80-88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-80-88>

