



Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы

Е.В. Артамонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Артамонова, artamonovae@mail.ru

В обзорной статье рассматриваются возможности современной химиотерапии интенсивно предлеченного метастатического рака молочной железы. На основании данных клинических исследований показано, что полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения иксабепилон эффективен в качестве монотерапии при прогрессировании рака молочной железы после терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином, а в комбинации с капецитабином – для лечения антрациклин-таксанрезистентных опухолей.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, антрациклин-таксанрезистентность, иксабепилон

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости (ОВ) больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) первой линии составляет 20,7 месяца; от начала гормонотерапии первой линии – 31,1 месяца [1], то есть более половины пациенток погибают в срок до 3 лет от момента выявления метастазов. Необходимо отметить, что в последние годы ситуация начала

коренным образом улучшаться. Объединенный анализ исследований по ХТ мРМЖ продемонстрировал увеличение медианы ОВ за 20 лет на 5,6 месяца [2], двухлетняя выживаемость больных с первично метастатическим раком молочной железы (РМЖ) увеличилась с 36,2% в 1990–1995 гг. до 40,1% в 1996–2000 гг. и до 44,2% в 2001–2007 гг. [3]. Если еще несколько лет назад показатель пятилетней выживаемости при мРМЖ в общей популяции составлял 20% [4], то, по последним данным Американского онкологического общества (American Cancer Society – ACS) [5], 5 лет живут уже 27% пациентов. Очевидно, что расширение арсенала цитостатиков за счет появления новых препаратов с уникальными механизмами действия дает врачу дополнительные воз-

можности и увеличивает шансы больных на длительный контроль заболевания. Одним из таких новых вариантов выбора является иксабепилон – наиболее изученный представитель нового класса антимицротрубочковых агентов эпотилонов.

Антрациклин-таксанрезистентный мРМЖ

Антрациклины и таксаны являются основой лечения РМЖ. Они широко используются в адъювантных программах, а также в первой линии ХТ метастатической формы болезни, однако лечебная тактика при дальнейшем прогрессировании до настоящего времени четко не определена (особенно это касается гормоннезависимых и HER-2-негативных подвариантов).

Так как кроме увеличения продолжительности жизни важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества, вопрос, лечить дальше или не лечить, продолжает оставаться предметом жарких дискуссий. В рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании оценили качество жизни интенсивно предлеченных больных мРМЖ (n = 252) при проведении очередной линии ХТ в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. Использованы опросники Европейской организации



исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23. Показатели качества жизни были достоверно выше в группе ХТ ($p=0,008$), что связывают с более успешным контролем симптомов болезни в результате применения цитостатиков [6]. Не рекомендовано продолжение ХТ при отсутствии ответа на 3 последовательные линии лечения [7].

Определение резистентности

Полного единства мнений по поводу этого термина при мРМЖ до сих пор не существует. Большинство исследователей относят к химиорезистентным формам случаи прогрессирования до 6 месяцев (реже до 12 месяцев) после окончания адъювантной терапии или до 3 месяцев (иногда до 6 месяцев) после применения препарата по поводу метастатической формы болезни [8]. Выделяют:

- истинную (первичную) резистентность, при которой наилучшим ответом на терапию является прогрессирование (нередко к первично-резистентным случаям относят также прогрессирование на самом лечении или в срок до 3 месяцев от последнего введения препарата независимо от наилучшего ответа);
- приобретенную (вторичную) резистентность, то есть прогрессирование после полной или частичной регрессии или стабилизации.

Иногда используется термин «рефрактерность» (прогрессирование на фоне терапии или в срок до 3 месяцев после ее окончания), в некоторые исследования предлеченного антрациклинами мРМЖ включались в том числе пациентки с невозможностью продолжения терапии антрациклинами из-за достижения предельно допустимой дозы.

Основные механизмы развития резистентности

Антрациклины (ингибиторы топоизомеразы II) нарушают процессы репликации и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что приводит

к апоптозу опухолевых клеток, опосредованному геном супрессии опухолей p53 и каспазными механизмами. Кроме того, антрациклины индуцируют апоптоз путем активации окислительных процессов и формирования свободных радикалов.

Таксаны («митотические яды») обратимо связываются с бета-субъединицей тубулина, димеры которого образуют микротрубочки, и блокируют деполимеризацию. В результате образуется избыток дефектных микротрубочек, что приводит к остановке митоза с последующим арестом клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки [9].

Важную роль в развитии химиорезистентности опухоли играют белки семейства ABC (adenosine triphosphate-binding cassette – ABC) [10]:

- Р-гликопротеин (P-gp), кодируемый геном MDR1;
- белок множественной лекарственной устойчивости 1 (multidrug-resistance-associated protein 1 – MRP1);
- белок резистентности РМЖ (breast cancer resistance protein – BCRP), кодируемый геном MXR [11, 12].

Основной представитель семейства ABC – Р-гликопротеин – осуществляет АТФ-зависимый транспорт токсических веществ, включая цитостатики и их метаболиты, через клеточную мембрану. Гиперэкспрессия Р-гликопротеина (или гена MDR1) приводит к усиленному выведению препарата из клетки с помощью Р-гликопротеиновой помпы и снижению концентрации цитостатика в самой клетке, обеспечивая устойчивость и к антрациклинам, и к таксанам [13, 14, 15].

Антрациклинрезистентность может быть также связана с гиперэкспрессией BCRP, активацией антиоксидантных защитных механизмов, мутациями топоизомераз II, а также гиперэкспрессией связанных с транскрипцией механизмов репарации ДНК или нарушениями апоптотического сигнального пути [16, 17, 18, 19, 20].

Таксаны связываются с бета-субъединицей микротубулина, поэтому устойчивость к ним может быть опосредована мутациями гена бета-тубулина или гиперэкспрессией бета-тубулина III типа, а также гиперэкспрессией ассоциированных с микротрубочками белков или изменениями этапных митотических сигнальных белков [21, 22, 23, 24].

Лечение антрациклин-таксанрезистентного мРМЖ

В специальной литературе широко обсуждаются различные варианты «терапии спасения» мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами, однако в реальной жизни этот выбор не так уж и велик. Многие из предлагаемых опций или не подтвердили свою полезность с точки зрения доказательной медицины (такие как метромная терапия, некоторые цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях у данной категории пациенток, например, иринотекан, препараты платины, этопозид и др.), или не доступны на практике (к этой категории относятся пегилированный липосомальный доксорубицин, альбуминсвязанный паклитаксел, новые таргетные препараты, проходящие клинические исследования I–II фазы, включение в которые рекомендуется экспертами, и т.д.).

К наиболее эффективным и практически значимым препаратам большинство экспертов относят капецитабин, гемцитабин и винорелбин; в некоторых случаях может обсуждаться повторное применение таксанов или антрациклинов; важной опцией и вариантом выбора терапии интенсивно предлеченного мРМЖ является новый цитостатик иксабепилон.

Классические цитостатики в режиме моно- или комбинированной терапии Одним из важнейших вопросов планирования лечебной тактики при РМЖ является выбор между комбинацией цитостатиков и монотерапией. В адъювантных ре-

Онкология

жихах полихимиотерапия более эффективна, однако в отношении метастатической формы болезни ответ не столь очевиден. Показано, что комбинации обеспечивают большую частоту объективного ответа, однако не имеют преимуществ по продолжительности жизни [25, 26, 27], по крайней мере начиная со второй линии лечения.

Исследования по ХТ антрациклин-таксанрезистентного мРМЖ подтвердили сложившееся мнение. Комбинация гемцитабина с винорелбином превосходила монотерапию винорелбином по частоте объективного ответа (36% и 26% соответственно, $p=0,093$) и медиане выживаемости без прогрессирования (медианы времени до прогрессирования (ВДП) 6,0 месяцев против 4,0 месяцев, отношение рисков (ОР) 0,66, $p=0,002$), однако медианы ОВ были одинаковыми (16,4 месяца и 15,9 месяца соответственно, ОР 1,04, $p=0,804$) [28]. У пациентов комбинированной группы отмечалась большая гематологическая токсичность (частота нейтропении 3–4-й степени составила 44% и 61% соответственно, $p=0,0074$), и этот факт необходимо учитывать при выборе лечебной тактики.

Сравнение комбинации гемцитабина и винорелбина с последовательным применением этих препаратов у данной категории пациенток [29] также продемонстрировало двукратное увеличение частоты ответа в первой группе (26% против 12,5%, $p=0,106$), однако время до неудачи лечения и продолжительность жизни были одинаковыми (медианы ОВ 10,6 месяца и 8,9 месяца соответственно, $p=0,434$). К сожалению, у больных с первичной антрациклин- и таксанрезистентностью эффектов при применении гемцитабина с винорелбином не зарегистрировано, а медиана ВДП составила всего 1,4 месяца [30]. Возможно, индивидуализировать лечебную тактику помогут полученные недавно данные о предиктивном значении определяемого

иммуногистохимически подтипа РМЖ в отношении эффективности комбинации гемцитабина с карбоплатином у интенсивно предлеченных пациенток [31].

В целом после обсуждения имеющихся на сегодняшний день данных на VI Европейской конференции по лечению РМЖ (6th European Breast Cancer Conference) при метастатической форме болезни предпочтение было отдано последовательному использованию цитостатиков в монорезимах [32]. Эта стратегия рекомендована при отсутствии признаков быстрого прогрессирования и угрожающих жизни висцеральных метастазов. Наиболее часто для терапии предлеченного антрациклинами и таксанами мРМЖ применяется капецитабин, который обеспечивает от 19 до 28% объективных ответов и позволяет достичь контроля роста опухоли в 57–63% случаев. Медиана ВДП колеблется от 3,0 до 4,6 месяца, медиана ОВ – от 10,4 до 15,2 месяца [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Гемцитабин после антрациклинов и таксанов продемонстрировал от 12 до 30% объективных ответов с медианой ВДП 2,2 месяца [39], винорелбин оказался эффективен в 25% случаев, медиана ВДП составила 6,0 месяцев [40].

Прямое сравнение двух цитостатиков у пациентов с мРМЖ после таксанов (и антрациклинов) показало, что монотерапия капецитабином превосходит монотерапию гемцитабином по частоте объективного ответа (15,5% и 4,3%, $p=0,043$) и медиане ВДП (4,6 месяца и 2,2 месяца соответственно, $p=0,031$) [41]. Анализ результатов последующих линий лечения при прогрессировании на монотерапии доцетакселом [42] продемонстрировал, что капецитабин достоверно увеличивает показатели выживаемости по сравнению с другими цитостатиками (ОР 0,5, $p=0,0046$, медиана ОВ 21,0 месяца против 12,3 месяца). В отличие от капецитабина применение винорелбина после доцетаксела не дало какого-либо выигрыша в ОВ (ОР 1,014, $p=0,94$,

медиана ОВ 13,5 месяца и 12,6 месяца соответственно). По результатам исследования капецитабин был признан наиболее активным препаратом для монотерапии мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами [42], однако дальнейшая тактика оставалась неопределенной.

Иксабепилон – представитель класса эпотилонов

Механизм действия эпотилонов. По своему происхождению природные эпотилоны А и В относятся к антибиотикам группы макролидов и представляют собой новый класс антимикротрубочковых агентов. В отличие от таксанов эпотилоны блокируют полимеризацию тубулина, что в результате также приводит к стабилизации микротрубочек и остановке митоза с последующим апоптозом и гибелью опухолевой клетки [43]. В доклинических исследованиях препараты нового класса продемонстрировали высокую активность в отношении различных клеточных линий и перевиваемых опухолей [44]. Важнейшей особенностью эпотилонов является их эффективность при наличии нарушений, которые вызывают развитие множественной лекарственной устойчивости, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [45].

На сегодняшний день в клинической практике широко применяется только иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Несмотря на некоторую схожесть механизма действия с таксанами, иксабепилон сохраняет активность против таксанрезистентных опухолей [46, 47], так как взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций бета-тубулина или гиперэкспрессии бета-тубулина III типа [48, 49]. Кроме того, иксабепилон не является субстратом для Р-гликопротеиновой помпы и сохраняет эффективность при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, а также высокой экспрессии MDR1 и MRP1 матричной рибонуклеиновой кислоты [48, 49].



Клинические исследования иксабепилона при антрациклин-и/или таксанрезистентном мРМЖ (II фаза). При прогрессировании РМЖ после применения антрациклинов эффективность монотерапии иксабепилоном составила 57%, контроль роста опухоли (объективный ответ + стабилизация) достиг 83%, медиана ВДП – 5,5 месяца [50]. В другой подгруппе больных антрациклинрезистентным мРМЖ (а 17% пациентов адъювантно получали еще и таксаны) частота объективного ответа на иксабепилон достигла 41,5%; медиана длительности ответа составила 8,2 месяца, медиана ОВ – 22 месяца [51]. У больных с местнораспространенным или метастатическим таксанрезистентным РМЖ эффективность иксабепилона колебалась от 12 до 22% (включая 3% полных регрессий), контроль роста опухоли достигал 53–58%, медиана ОВ – 7,9 месяца [52, 53]. Необходимо отметить, что контингент больных в этих программах был достаточно тяжелым: большинство (84–85%) имели висцеральные метастазы, до 77% – поражение 2 и более органов, до 86% ранее получили 2 и более режима ХТ, в одном из исследований у 73% пациентов прогрессирование было зарегистрировано в течение 1 месяца от последнего введения таксана. Основными видами токсичности были периферическая нейропатия и нейтропения, частота нейтропении 3–4-й степени составила 54–58%, однако фебрильная нейтропения или инфекционные осложнения регистрировались редко [50, 51, 52, 53]. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, при введении препарата 1 раз в 3 недели она регистрировалась в основном после 4-го курса и носила обратимый характер. Частота сенсорной нейропатии 3-й степени в приведенных выше исследованиях колебалась от 0 до 20%, моторной нейропатии – от 0 до 4–5%. *Комбинация иксабепилона и капецитабина в терапии РМЖ, ре-*

зистентного к антрациклинам и таксанам. Монотерапия капецитабином является вариантом выбора для мРМЖ, предпочтительного антрациклинами и таксанами, однако в ряде клинических ситуаций (при быстром прогрессировании, симптомном течении заболевания, наличии массивных висцеральных метастазов) комбинированные режимы имеют определенные преимущества. Именно поэтому в нескольких исследованиях II–III фазы оценили эффективность и переносимость комбинации капецитабина с иксабепилоном при антрациклин-таксанрезистентном мРМЖ. Основой для создания этой комбинации послужили экспериментальные данные, согласно которым препараты, стабилизирующие микротрубочки (в том числе иксабепилон), повышают экспрессию тимидинфосфорилазы, что приводит к синергизму с капецитабином [54, 55]. Эти сведения были подтверждены в процессе проведения I фазы клинических испытаний [56]. Во второй фазе комбинация иксабепилона с капецитабином продемонстрировала обнадеживающую эффективность при мРМЖ после таксанов и антрациклинов с частотой объективного ответа 30% и контролем роста опухоли 62% [57]. На последнем этапе в двух больших рандомизированных исследованиях III фазы (основное – CA163-046 и подтверждающее – CA163-048) сравнили комбинацию иксабепилона с капецитабином и капецитабин в монорежиме у больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов и таксанов. Оба исследования имели одинаковый дизайн, больные комбинированной группы получали иксабепилон по 40 мг/м² в/в в течение 3 часов в первый день и капецитабин по 2000 мг/м²/сут с 1-го по 14-й день каждые 3 недели, в контрольной группе назначали капецитабин в большей дозе (по 2500 мг/м²/сут с 1-го по 14-й день каждые 3 недели). В основном исследовании CA163-046 (n = 752) использованы жест-

кие критерии установления химиорезистентности, в качестве первичной конечной точки принята выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни [58]. Главной целью подтверждающего исследования CA163-048 (n = 1221) была ОВ [59]. В обеих программах сравниваемые группы были абсолютно сбалансированными по основным характеристикам, включая возраст, общее состояние, предшествующее лечение, а также вид резистентности (первичная или приобретенная) и рецепторный статус опухоли. В первом исследовании (CA163-046), по данным независимой радиологической оценки, у больных антрациклин-таксанрезистентным мРМЖ медиана ВБП при применении иксабепилона с капецитабином составила 5,8 месяца и была на 40% больше, чем при назначении одного капецитабина – 4,2 месяца (ОР 0,75, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,88, p = 0,0003) [58]. Подгрупповой анализ показал, что преимущества в ВБП регистрировались в различных популяциях независимо от возраста, длительности заболевания, наличия висцеральных метастазов, количества пораженных органов и биологических характеристик опухоли: иксабепилон обеспечивал увеличение ВБП у больных с положительными гормональными рецепторами, HER-2-положительным статусом опухоли, а также трижды негативным мРМЖ [58]. Частота объективного ответа в комбинированной группе была в 2,5 раза выше (35% и 14% соответственно, ОР 3,2, p < 0,0001), медиана ОВ при применении иксабепилона увеличилась на 1,8 месяца (12,9 месяца и 11,1 месяца соответственно; ОР 0,9, 95% ДИ 0,77–1,05, p = 0,1936) [58]. Основными нежелательными явлениями 3–4-й степени для комбинированной терапии по сравнению с капецитабином в монорежиме были: нейтропения (68% и 11%), периферическая полинейропатия (21% и 0%) и усталость (9% и 3% соответственно). В подавляющем большинстве слу-

ОНКОЛОГИЯ

чаев нейротоксичность проявлялась сенсорными нарушениями, однако у 5% пациентов отмечалась периферическая моторная нейропатия. Сенсорная нейропатия носила кумулятивный характер и была обратимой, однако при 2-й степени и выше требовала редукции дозы или пропуска очередного введения.

Во втором исследовании (CA163-048) были получены сходные данные [59], подтвердившие преимущества комбинации перед монотерапией в отношении ВВП (медианы ВВП 6,2 месяца и 4,1 месяца соответственно, ОР 0,79, 95% ДИ 0,69–0,9, $p=0,0005$) и частоты объективного ответа (43,5% и 28,8% соответственно). Отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни (медианы ОВ 16,4 месяца и 15,6 месяца соответственно, ОР 0,9, 95% ДИ 0,78–1,03, $p=0,1162$).

Таким образом, оба исследования показали, что включение иксабепилона достоверно увеличивает ВВП болезни и частоту объективного ответа по сравнению с монотерапией капецитабином. В комбинированной группе также отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости. По результатам двух исследований III фазы комбинация иксабепилона с капецитабином была одобрена для лечения РМЖ, прогрессирующего после применения таксанов и антрациклинов.

Позднее эти данные были включены в объединенный анализ, представленный J. Jassem и соавт. [60]. По результатам лечения 1273 пациенток комбинация иксабепилона с капецитабином, по сравнению с капецитабином в монорежиме, достоверно увеличивала ВВП (медианы 5,6 месяца и 4,2 месяца соответственно, ОР 0,8, 95% ДИ 0,73–0,88, $p<0,0001$) и частоту объективного ответа (для комбинации – 42%, включая 3% полных регрессий, для одного капецитабина – 25%, включая 2% полных регрессий). Отмечена тенденция к увеличению ОВ ($p=0,0861$). Данные по токсичности соответствовали предыдущим публикациям.

Кроме того, в этой же работе оценили результаты лечения в прогностически неблагоприятной подгруппе с ранним (до 12 месяцев) прогрессированием РМЖ после окончания неoadъювантной или адъювантной химиотерапии ($n=239$) [60]. Включение иксабепилона позволило в 2 раза продлить медиану ВВП (5,6 месяца и 2,8 месяца соответственно, ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,76, $p<0,0001$), частоту объективного ответа (46% и 24% соответственно) и на 2,6 месяца увеличить продолжительность жизни (медиана ОВ 15,1 месяца и 12,5 месяца соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,65–1,1, $p=0,2081$).

Таким образом, объединенный анализ подтвердил целесообразность применения комбинации иксабепилона с капецитабином при прогрессировании РМЖ после антрациклинов и таксанов. Известно, что назначение комбинированного режима у интенсивно предлеченных больных сопряжено с высоким риском гематологической токсичности. Так, в одном из исследований комбинацию гемцитабина с цисплатином при антрациклин-таксанрезистентном РМЖ применили в исходно сниженных дозах [61]. Тем не менее дальнейшая редукция доз потребовалась в 70% случаев.

С учетом выраженной токсичности стандартных доз препаратов и комбинированных режимов у интенсивно предлеченных пациенток, V. Valero и соавт. [62] оценили влияние редукции дозы иксабепилона на клинические исходы. Из 1973 больных, включенных в два исследования III фазы, 566 получили 4 и более курса ХТ комбинацией иксабепилона с капецитабином и имели измеряемые очаги. В подгруппе с ранней (в течение первых 4 курсов) редукцией дозы иксабепилона отмечены такие же показатели эффективности лечения, как и в подгруппе больных, у которых доза не снижалась или снижалась позднее. Частота объективного ответа у больных с ранней редук-

цией и без нее составила соответственно 62,6% (95% ДИ 55,8–69,0) и 55,3% (95% ДИ 49,9–60,6), медиана ВВП – 7,2 месяца (95% ДИ 6,6–8,0) и 7,0 месяцев (95% ДИ 6,5–7,5, ОР 0,98, 95% ДИ 0,83–1,17).

Проведенное исследование показало, что иксабепилон обладает гибким режимом дозирования при использовании его в комбинации с капецитабином, а ранняя редукция дозы иксабепилона не снижает эффективность лечения.

Иксабепилон в терапии мРМЖ после таксанов, антрациклинов и капецитабина. Терапевтические опции для больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов, таксанов и капецитабина до последнего времени практически отсутствовали, однако с появлением иксабепилона ситуация коренным образом изменилась. Эффективность монотерапии иксабепилоном в такой интенсивно предлеченной популяции оценили в исследовании II фазы ($n=126$). Все пациентки полностью отвечали критериям таксан- и капецитабинрезистентности, 38% были антрациклинрезистентными, остальные набрали предельно допустимую дозу; 48% больных ранее получили 3 и более линии ХТ [63].

По данным независимой радиологической оценки, при антрациклин-таксан-капецитабинрезистентном мРМЖ монотерапия иксабепилоном обеспечила 61,5% контроля роста опухоли, включая 11,5% частичных регрессий и 50% стабилизаций. В 14,3% случаев стабилизации продолжались более 6 месяцев.

По данным исследователей, эффективность иксабепилона среди всех 126 больных, получивших лечение по протоколу, достигла 18% частичных регрессий, однако некоторые из них не были подтверждены независимым радиологом (в том числе по техническим причинам). Из 13 больных с подтвержденными частичными регрессиями 9 ранее не ответили на капецитабин, который применялся либо в монотерапии, либо в комбинации с доцетакселом;

12 пациенток с объективным ответом на иксабепилон ранее получали таксаны по поводу мРМЖ, у 9 ответа на таксаны не зарегистрировано. Таким образом, эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики. Медиана ОВ составила 8,6 месяца.

Нежелательные явления 3–4-й 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.

Таким образом, иксабепилон продемонстрировал высокие результаты у больных с антрациклин-таксан-капецитабинрезистентным РМЖ и был рекомендован для применения у данной категории пациенток. Эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики.

Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что лекарственная резистентность (первичная или приобретенная) является основной причиной неудач лечения РМЖ. С учетом этого факта появление нового активного цитостатика с уникальным механизмом действия расширяет наши возможности и позволяет обеспечить длительный контроль заболевания, увеличив шансы пациенток на продление жизни.

Иксабепилон является представителем нового класса противоопухолевых агентов – эпотилонов. Эти препараты эффективны в том числе при развитии множественной лекарственной устойчивости [63, 65], что подтверждено многочисленными данными клинических исследований.

У больных с антрациклин-таксанрезистентным мРМЖ добавление иксабепилона к капецитабину достоверно увеличивает частоту

объективного ответа и выживаемость без прогрессирования болезни по сравнению с монотерапией капецитабином. Так как переносимость химиотерапии у интенсивно предлеченных пациенток, как правило, ухудшается, а комбинации обладают несколько большей токсичностью по сравнению с монорежимами, заслуживает особого внимания то, что редукция дозы иксабепилона не снижает эффективности проводимого комбинированного лечения. Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

Выигрыш от иксабепилона регистрируется в различных подгруппах, включая и трижды негативную форму заболевания.

На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован в октябре 2011 г. и стал практически доступен с июля 2012 года. ☺

Литература

1. Saad E., Katz A., Machado K., Buysse M. Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC) // SABCS. 2009. Abstr. 5116.
2. Gennari A., Conte P., Rosso R. et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies // Cancer. 2005. Vol. 104. № 8. P. 1742–1750.
3. Dawood S.S., Haaland B., Albarracin C.T. et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving >2 years increasing over time? // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 15S. Pt 1. P. 12s. Abstr. 524.
4. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 30. P. 4891–4898.
5. American Cancer Society. Cancer: Facts & Figures 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology-surveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>
6. Karamouzis M.V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study // Eur. J. Cancer Care (Engl.). 2007. Vol. 16. № 5. P. 433–438.
7. NCCN Guidelines. Version 3.2013. Invasive Breast Cancer BINV-20. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
8. Pivot X., Asmar L., Buzdar A.U. et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 82. № 3. P. 529–534.
9. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 4. P. 253–265.
10. Giaccone G., Pinedo H.M. Drug resistance // Oncologist. 1996. Vol. 1. № 1–2. P. 82–87.
11. Giai M., Biglia N., Sismondi P. Chemoresistance in breast tumors // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1991. Vol. 12. № 5. P. 359–373.
12. Sparreboom A., Danesi R., Ando Y. et al. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy // Drug Resist. Updat. 2003. Vol. 6. № 2. P. 71–84.
13. Dumontet C., Sikic B.I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. № 3. P. 1061–1070.
14. Trock B.J., Leonessa F., Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance // J. Natl. Cancer Inst. 1997. Vol. 89. № 13. P. 917–931.
15. Mechetner E., Kyshtoobayeva A., Zonis S. et al. Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 2. P. 389–398.
16. Valkov N.I., Sullivan D.M. Drug resistance to DNA topoisomerase I and II inhibitors in human leukemia, lymphoma, and multiple myeloma // Semin. Hematol. 1997. Vol. 34. № 4. Suppl. 5. P. 48–62.



17. Lage H., Diotel M. Involvement of the DNA mismatch repair system in antineoplastic drug resistance // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 125. № 3–4. P. 156–165.
18. Fedier A., Schwarz V.A., Walt H. et al. Resistance to topoisomerase poisons due to loss of DNA mismatch repair // *Int. J. Cancer.* 2001. Vol. 93. № 4. P. 571–576.
19. O'Donovan N., Crown J., Stunell H. et al. Caspase 3 in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 2. P. 738–742.
20. Aas T., Borresen A.L., Geisler S. et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. № 7. P. 811–814.
21. Paradiso A., Mangia A., Chiriatti A. et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. Suppl. 4. P. iv14–iv19.
22. Martello L.A., Verdier-Pinard P., Shen H.J. et al. Elevated levels of microtubule destabilizing factors in a Taxol-resistant/dependent A549 cell line with an alpha-tubulin mutation // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 6. P. 1207–1213.
23. Kamath K., Wilson L., Cabral F., Jordan M.A. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 12902–12907.
24. Kavallaris M., Burkhart C.A., Horwitz S.B. Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. № 7. P. 1020–1025.
25. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 10. P. 3439–3460.
26. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 12. P. 2812–2823.
27. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14S. Abstr. 510.
28. Martín M., Ruiz A., Muñoz 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. Vol. 8. № 3. P. 219–225.
29. Park I.H., Ro J., Lee K.S. et al. Phase II study of gemcitabine in combination with vinorelbine versus gemcitabine followed by vinorelbine for metastatic breast cancer // *Invest. New Drugs.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 659–669.
30. Kim H.J., Kim J.S., Seo M.D. et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated advanced breast cancer // *Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 40. № 2. P. 81–86.
31. Nelli F., Moscetti L., Natoli G. et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 18. № 2. P. 343–349.
32. Cardoso F., Bedard P.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. Vol. 101. № 17. P. 1174–1181.
33. Fumoleau P., Largillier R., Trillet-Lenoir V. et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes: results of a large phase II study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. P. 62a. Abstr. 247.
34. Maung K., O'Shaughnessy J.A., Sledge G.W. Capecitabine/bevacizumab compared to capecitabine alone in pretreated metastatic breast cancer: results of a phase III study // *Clin. Breast Cancer.* 2003. Vol. 3. № 6. P. 375–377.
35. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 2. P. 485–493.
36. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 7. P. 1759–1768.
37. Reichardt P., Von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C. et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. № 8. P. 1227–1233.
38. Wist E.A., Sommer H.H., Ostenstad B. et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer // *Acta Oncol.* 2004. Vol. 43. № 2. P. 186–189.
39. Silvestris N., Cinieri S., La Torre I. et al. Role of gemcitabine in metastatic breast cancer patients: a short review // *Breast.* 2008. Vol. 17. № 3. P. 220–226.
40. Zelek L., Barthier S., Riofrio M. et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 9. P. 2267–2272.
41. Seidman A.D., Brufsky A., Ansari R.H. et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC) // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15S. Abstr. 1000.
42. Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V. et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial // *Clin. Breast Cancer.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 273–278.
43. Lee F.Y., Borzilleri R., Fairchild C.R. et al. BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7. № 5. P. 1429–1437.
44. Goodin S., Kane M.P., Rubin E.H. Epothilones: mechanism of action and biologic activity // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 10. P. 2015–2025.
45. Lee J.J., Swain S.M. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR) // *Semin. Oncol.* 2005. Vol. 32. № 6. Suppl. 7. P. S22–S26.
46. Fojo A.T., Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR) // *Semin. Oncol.* 2005. Vol. 32. № 6. Suppl. 7. P. S3–S8.

ОНКОЛОГИЯ

47. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. № 47. P. 7280–7295.
48. 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(R)) // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 4. P. 2534–2541.
49. 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. Vol. 8. № 7. P. 2035–2043.
50. 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. Vol. 25. № 23. P. 3421–3427.
51. Roché 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. Vol. 25. № 23. P. 3415–3420.
52. 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. Vol. 23. № 12. P. 2726–2734.
53. 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. Vol. 25. № 23. P. 3399–3406.
54. Puglisi F., Andreatta C., Valent F. et al. Anthracyclines and taxanes induce the upregulation of thymidine phosphorylase in breast cancer cells // *Anticancer Drugs*. 2007. Vol. 18. № 8. P. 883–888.
55. Lee F.Y., Camuso A., Castenada S. et al. Preclinical efficacy evaluation of ixabepilone (BMS-247550) in combination with cetuximab or capecitabine in human colon and lung carcinoma xenografts // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. Abstr. 12017.
56. Thomas E., Bunnell C.A., Vahdat L.T. et al. A phase I study of BMS-247550 in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with a taxane and an anthracycline // *Breast Cancer Res. Treat. Suppl.* 2003. Abstr. 350.
57. Bunnell C., Vahdat L., Schwartzberg L. et al. Phase I/II study of ixabepilone plus capecitabine in anthracycline-pretreated/resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer*. 2008. Vol. 8. № 3. P. 234–241.
58. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K. et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 33. P. 5210–5217.
59. Hortobagyi G.N., Perez E., Vrdoljak 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.
60. Jassem J., Fein L., Karwal M. et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies // *Breast*. 2012. Vol. 21. № 1. P. 89–94.
61. Sánchez-Escribano Morcuende R., Alés-Martínez J.E., Aramburo González P.M. Low dose gemcitabine plus cisplatin in a weekly-based regimen as salvage therapy for relapsed breast cancer after taxane-anthracycline-containing regimens // *Clin. Transl. Oncol.* 2007. Vol. 9. № 7. P. 459–464.
62. Valero V., Vrdoljak E., Xu B. et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials // *Clin. Breast Cancer*. 2012. Vol. 12. № 4. P. 240–246.
63. Perez E.A., 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. Vol. 25. № 23. P. 3407–3414.
64. Lee J.J., Swain S.M. The epothilones: translating from the laboratory to the clinic // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. № 6. P. 1618–1624.
65. Rivera E., Gomez H. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone // *Breast Cancer Res.* 2010. Vol. 12. Suppl. 2. P. S2.

New opportunities for therapy of chemoresistant breast cancer

Ye.V. Artamonova

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Artamonova, artamonovae@mail.ru

Here opportunities of contemporary chemotherapy for intensively pretreated metastatic breast cancer are reviewed. Based on the data from clinical studies it has been shown that ixabepilone, a semisynthetic second-generation epothilone B analogue, is effective as a monotherapy of progressing breast cancer after anthracyclines, taxanes, and capecitabine, whereas if it is used in combination with capecitabine – for therapy of anthracycline-taxane-resistant tumors.

Key words: metastatic breast cancer, anthracycline- and/or taxane-resistance, ixabepilone