

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-55-60

Иксабепилон в современной терапии резистентного рака молочной железы

А.А. Румянцев¹, В.Г. Иванов²¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия² ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Развитие лекарственной резистентности после стандартных схем лечения РМЖ является серьезной проблемой. Поэтому поиск препаратов, которые были бы эффективны после использования золотого стандарта (антрациклины и таксаны) в адъювантном и неоадъювантном режимах, а также при лечении метастатического рака молочной железы чрезвычайно актуален.

В обзорной статье рассматриваются вопросы использования аналога эпотилона-В иксабепилона как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами: химиогормонотерапией после использования антрациклинов и таксанов. Уделено внимание эффективности использования иксабепилона, развитию осложнений, спектру безопасности препарата, а также эффективности лечения в зависимости от различных видов РМЖ; обсуждаются вопросы развития химиорезистентности.

Ключевые слова: иксабепилон, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, качество жизни, трижды негативный РМЖ, интенсивно предлеченный РМЖ

Введение

РМЖ у женщин является наиболее часто встречаемой онкологической патологией и причиной смерти [1]. В 2014 г. в России было зафиксировано 65 тыс. случаев РМЖ. Интенсивное развитие скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику, к сожалению, не смогли коренным образом повлиять на статистику заболеваемости и общей выживаемости после развития отдаленных метастазов. Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) является неизлечимым заболеванием, однако поиск и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов позволяет контролировать опухолевый процесс, улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни больных [1]. Так, пятилетняя выживаемость больных с первично-метастатическим РМЖ составляет 27%, в то время как ранее не превышала 20%. Такой прогресс является ярким доказательством эффективности современных схем лекарственного лечения [2].

Глубокое проникновение в механизмы развития опухолевого процесса позволило синтезировать новые препараты с целевым (таргетным) характером воздействия, а разделение пациентов в зависимости от свойств опухоли на подгруппы дало возможность целенаправленно применять химиотерапию для определенных видов опухоли. Знания свойств опухоли на основе РНК-чипирования позволили выделить четыре подтипа РМЖ:

- Люминальный-А гормоночувствительный – когда химиотерапия менее эффективна;
- Люминальный-В гормоночувствительный Her²neu-негативный – более чувствительный к гормонотерапии, но не требующий применения Трастузумаба;

- Люминальный-В гормоночувствительный Her²neu-позитивный – когда возможно использовать не только гормонотерапию, но и Трастузумаб. Химиотерапия у этого подтипа опухолей также может быть эффективна;
- Трижды негативный или базальноподобный РМЖ (гормоннечувствительный, Her²neu-негативный) – когда применение цитотоксического лечения дает наибольший эффект. Часто трижды негативный рак ассоциируется с мутацией в гене BRCA1.

Статистика, понятие о резистентности

Развитие химиорезистентности в значительной степени ограничивает наши возможности в лечении пациентов со злокачественными опухолями. Поэтому поиск новых препаратов, которые смогли бы преодолеть резистентность опухолевого процесса к лечению, является краеугольным камнем онкологии в ближайшем будущем. Иксабепилон, входящий в группу эпотилонов и аналогов эпотилонов, – один из тех препаратов, которые преодолевают механизмы лекарственной резистентности. Иксабепилон является аналогом истинного эпотилона-В с широким спектром воздействия на опухоль, в том числе в тех случаях, когда наблюдается лекарственная резистентность. Даже в монорежиме иксабепилон демонстрирует противоопухолевую активность при таких солидных опухолях, как рак молочной железы (РМЖ), рак почки, рак предстательной железы и даже при системном процессе – лимфоме. Основная идея синтеза иксабепилона заключалась в попытке преодолеть лекарственную резистентность после применения основных лечебных схем, включающих

антрациклины, таксаны и капецитабин, т.е. у тех пациентов, которые ранее получали две и более схем лечения.

Эпотилоны – класс лекарственных противоопухолевых препаратов, подавляющих процесс деления опухолевых клеток путем стабилизации микротрубочек цитоскелета, что приводит к остановке их деления и последующему апоптозу. Паклитаксел и иксабепилон обладают схожим принципом противоопухолевого действия: последний связывается с тем же участком микротрубочек, что и таксаны. Тем не менее механизмы связывания препаратов с микротрубочками различаются, за счет чего иксабепилон сохраняет активность в отношении опухолевых клеток, резистентных к паклитакселу [3, 4].

В действующих российских и международных клинических рекомендациях назначение иксабепилона показано в качестве монотерапии при лечении метастатического и местнораспространенного РМЖ. А в соответствии с зарегистрированными показаниями иксабепилон применяется после прогрессирования и возникновения резистентности на фоне таксанов, антрациклинов и капецитабина. Добавление иксабепилона в комбинированном лечении мРМЖ также вошло в стандарт лечебной тактики. В частности, рекомендации Российского общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) указывают, что иксабепилон следует использовать при лечении пациенток, резистентных к терапии таксанами, антрациклинами и капецитабином, собственно, повторяя утвержденные показания к назначению иксабепилона [2].

Иксабепилон в монорежиме

В исследовании (BMS-247550), (Phase II) было показано, что иксабепилон в стандартной дозировке 40 мг/м² в виде 3-часовой инфузии каждые три недели эффективен в монорежиме у пациентов на фоне развившейся резистентности после антрациклинов, таксанов и капецитабина (частота объективного ответа (ORR) – 12%, медиана жизни без прогрессирования (PFS) – 3,1 месяца).

Схожие показатели эффективности были продемонстрированы у больных раком предстательной железы в качестве монотерапии или в комбинации с гормонотерапией (эстрамустин) [5, 6].

Иксабепилон в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами

Безопасность применения иксабепилона в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (в частности, с доксорубицином (в том числе липосомальным), капецитабином, бевацизумабом, цетуксимабом, эпирубицином) была показана в нескольких исследованиях I/II фаз.

Так, Bunnell С.А. и соавторы в своей работе продемонстрировали безопасность совместного использования иксабепилона и капецитабина у больных с мРМЖ, ранее пролеченных таксанами и антрациклинами [7]. В другом исследовании Thomas E. и соавторы показали, что комбинация иксабепилона с капецитабином обладает не только хорошей переносимостью, но и большей эффективностью по сравнению с монотерапией капецитабином [8]. Безрецидивная выживаемость составила 5,8 месяцев по сравнению с 4,2 месяца соответственно. В обе группы были включены пациентки, ранее получавшие химиотерапию таксанами и антрациклинами. Использовались стандартные схемы введения препаратов: в первой группе – иксабепилон в дозе 40 мг/м² внутривенно капельно в виде 3-часовой инфузии в первый день курса в сочетании с капецитабином 2000 мг/м² внутрь в 1–14 дни 21-дневного курса; в контрольной группе – капецитабин 2500 мг/м² внутрь в 1–14 дни 21-дневного курса [8].

Схожее по дизайну исследование (Phase III) сравнивало эффективность схем «иксабепилон в комбинации с капецитабином» и «капецитабин в монорежиме» у больных мРМЖ, ранее пролеченных с использованием антрациклинов и таксанов [9]. В исследование была включена 1221 пациентка. Схема введения препаратов была аналогична предыдущему исследованию: иксабепилон 40 мг/м² в сочетании с капецитабином 2000 мг/м² внутрь 1–14 дни (Группа 1) и капецитабин 2500 мг/м² (Группа 2). Медиана ВБП составила 6,2 месяца в Группе 1 и 4,2 месяца в Группе 2 (ОР 0,79; $p=0,0005$), показатель ЧОО составил 43% и 29% соответственно ($p<0,0001$) [9].

Иксабепилон в первой линии терапии рака молочной железы

В исследовании CALGB 40502 (Phase III, Изучение эффективности иксабепилона в первой линии терапии мРМЖ) было включено 799 больных, ранее не получавших химиотерапию по поводу мРМЖ. Оценивалась безрецидивная выживаемость в трех равных группах, получавших: 1 – паклитаксел в дозе 90 мг/м²; 2 – наб-паклитаксел 150 мг/м²; 3 – иксабепилон 16 мг/м². Введение препаратов проводилось в 1, 8 и 15 дни 28-дневного курса лечения. Дополнительно все пациентки получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые две недели [10, 11]. Характеристики больных в каждой группе были сбалансированы между собой. Ранее 72% включенных в исследование пациенток получали в адъювантном режиме таксаны.

Лучшие результаты по исследуемому показателю были отмечены в группе больных, получавших паклитаксел: медиана ВБП составила 11 месяцев. Худшие – в группе с иксабепилоном (медиана ВБП 7,4 месяца) (hazardratio [HR] 1,59; $p<0,001$). В группе, где пациентки получали наб-паклитаксел, медиана ВБП составила 9,3 месяца

(HR 1,20; $p=0,054$), что также превосходило по эффективности иксабепилон. Поэтому после промежуточного анализа результатов набор в группу для лечения иксабепилоном в монорежиме был закончен [10].

Во всех трех группах была отмечена высокая токсичность на фоне лечения. Так, развитие 3–4 степени токсичности отмечалось у 60% больных, получавших паклитаксел. В тоже время у пациентов, которые получали наб-паклитаксел, случаи тяжелой токсичности выявились в 84% случаев ($p<0,001$), а у больных, получавших иксабепилон, – в 61%.

В дальнейших исследованиях, в которых иксабепилон применялся в еженедельном режиме, была подтверждена высокая токсичность препарата, и такой режим введения не был одобрен для клинического применения [11].

Осложнения на фоне лечения иксабепилоном

Наиболее частым осложнением на фоне применения иксабепилона является нейропатия. Это осложнение характерно для всех препаратов, воздействующих на микротрубочки, однако нейропатия, развившаяся на фоне применения иксабепилона, носит обратимый характер и, как правило, регрессирует после редукции дозы иксабепилона или задержки лечения [8, 9]. Медиана времени до разрешения тяжелой нейропатии в вышеприведенных исследованиях составила 6,0–6,2 недель. В тоже время медиана времени до разрешения нейропатии после лечения паклитакселем составляет до 9,1 недели, по данным ряда исследований [12]. Можно предположить, что нейропатия, возникающая на фоне применения иксабепилона, регрессирует быстрее и оказывает меньшее негативное влияние на качество жизни пациенток, хотя исследований, посвященных прямому сравнению частоты развития нейропатии и скорости ее регрессии на фоне применения таксанов и иксабепилона, не проводилось.

Однако не только нейропатия является частым осложнением применения эпителиоцитов. Нередко развивается гематологическая токсичность, а также реакции гиперчувствительности. При наступлении тяжелой (3–4 ст.) токсической реакции следует отложить введение иксабепилона до ее разрешения или купирования.

При развитии явлений гематологической токсичности иксабепилон не следует вводить, пока абсолютное количество нейтрофилов не превысит $1,5-109/л$, а тромбоцитов – $100-109/л$. В случае возникновения неприемлемой негематологической токсичности лечение должно быть отложено до ее разрешения или уменьшения степени выраженности.

В случае развития тяжелой (3–4 ст. токсичности) периферической нейропатии длительностью менее семи дней терапию иксабепилоном следует возобновить с редукцией дозы препарата на 20%. Затяжная (≥ 7 дней) 3–4 ст.

токсичность и нейропатия является основанием для отмены лечения иксабепилоном. В тоже время при затяжной нейропатии умеренной выраженности (2 ст., ≥ 7 дней) терапию препаратом следует продолжить с редукцией дозы на 20% до $32\text{ мг}/\text{м}^2$ [13, 14].

Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%. Аналогичная тактика проводится и при затяжной (4 ст.) нейтропении ($<0,5-109/л$, ≥ 7 дней), фебрильной нейтропении и тяжелой тромбоцитопении ($<25-109/л$ или $<50-109/л$ с геморрагическим синдромом). Следует также учитывать необходимость корректировки дозы иксабепилона у пациенток с печеночной недостаточностью.

Для минимизации риска развития реакций гиперчувствительности всем пациенткам перед введением препарата следует проводить премедикацию с использованием блокаторов H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов, например дифенгидрамина 50 мг внутрь в сочетании с ранитидином 150 мг внутрь. В отличие от паклитаксела, при применении иксабепилона рутинное применение глюкокортикостероидов не требуется, за исключением случаев наличия в анамнезе реакций гиперчувствительности к иксабепилону. Таким пациенткам следует дополнительно назначать дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно за 30 минут до введения препарата [13, 15, 16].

Иксабепилон в адьювантном режиме

В исследовании TITAN (III фаза) оценивалась эффективность иксабепилона в адьювантном режиме. Дизайн исследования подразумевал деление пациенток на две группы. Обе группы получали стандартную химиотерапию по схеме AC ($60/600\text{ мг}/\text{м}^2$) каждые 3 недели (4 курса), затем одной группе назначали иксабепилон в дозе $40\text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 3 недели (4 курса), другой – паклитаксел $80\text{ мг}/\text{м}^2$ (12 введений). В исследование было включено 614 больных с тройным негативным подтипом опухоли. Как указано выше, всем пациенткам выполнялась радикальная операция с последующей рандомизацией на две группы: AC + иксабепилон (Группа 1) или AC + паклитаксел (Группа 2). Средний возраст пациенток составил 55 лет. Характеристики пациенток были сбалансированы между группами [7].

Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 87,1% в Группе 1 и 84,7% в Группе 2 (HR 0,92; $p=0,70$). Различий в общей выживаемости (OS) выявлено не было: 89,7% в Группе 1 и 89,6% в Группе 2 (HR 1,1; $p=0,71$).

Однако токсичность тяжелой степени отмечалась во второй группе почти в два раза чаще, а преждевременное прекращение терапии составило 15,4% в Группе 2 и 7,5% в Группе 1. Наиболее частой причиной отмены препарата оказалась нейропатия – 56,2% в группе, получавшей паклитаксел, 42,3% – в группе, получавшей иксабепилон. В тоже время достоверных различий в частоте

тяжелой нейропатии отмечено не было (6,3% и 8,2% соответственно). На фоне применения исследуемого препарата чаще отмечалось развитие артралгий (22,3% и 14,8%) и боли в костях (10,8% и 4,3%). Частота развития гематологической токсичности была одинакова [17].

Таким образом, иксабепилон продемонстрировал равную эффективность и безопасность по сравнению с паклитакселом в адъювантной терапии тройного негативного РМЖ. Однако отсутствие достоверных различий в частоте наступления положительного эффекта не позволило зарегистрировать иксабепилон в адъювантном режиме лечения РМЖ.

Обсуждение

Спектр химиотерапевтических препаратов у больных мРМЖ, резистентных к антрациклинам и таксанам, ограничен. В то же время иксабепилон позволяет добиться объективного результата лечения даже у интенсивно предлеченных пациенток, у которых развилась резистентность на фоне использования стандартных схем лечения.

Клинические данные показали, что иксабепилон в большей степени эффективен у больных, ранее получавших ле-

чение в адъювантном режиме, и в качестве первой или второй линий химиотерапии по поводу мРМЖ.

Комбинация иксабепилона с капецитабином позволяет добиться объективного ответа и стабильного контроля над заболеванием без потери качества жизни. Монотерапия иксабепилоном является ценной терапевтической опцией для пациенток с резистентностью к таксанам, антрациклинам и капецитабину, что отражено в рекомендациях ведущих профессиональных сообществ.

Заключение

Таким образом, иксабепилон представляет собой эффективную терапевтическую опцию у пациенток с прогрессированием РМЖ, особенно при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину. Препарат позволяет улучшить результаты лечения у данной категории пациенток и обладает удовлетворительным профилем безопасности. Периферическая нейропатия является частым побочным эффектом применения иксабепилона, однако в большинстве случаев своевременная коррекция режима дозирования препарата позволяет добиться её быстрого разрешения без риска ухудшения результатов лечения пациенток.

Информация об авторах

Алексей А. Румянцев, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: alexeymma@gmail.com

Вадим Г. Иванов, к. м. н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: doctorivanov@msn.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-55-60

For citation: Rumyantsev A. A., Ivanov V. G. Ixabepilone in modern therapy of resistant breast cancer. *Malignant Tumours* 2018; 1: 55–60 (In Russ.)

Ixabepilone in modern therapy of resistant breast cancer

A.A. Rumyantsev¹, V.G. Ivanov²

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

Abstract: Ixabepilone is an epothilone analog, active as a cytotoxic agent due to its ability to stabilize microtubules of tumor cells. Currently ixabepilone is approved for treatment of metastatic breast cancer in patients previously treated with taxanes and anthracyclines. In this article we analyzed existing data about its efficacy in preoperative and adjuvant treatment settings as well as in systemic therapy of metastatic breast cancer. We discussed a role of ixabepilone in contemporary treatment of this disease.

Keywords: ixabepilone, breast cancer, chemotherapy, neuropathy

Information about the authors

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: alexeymma@gmail.com

Vadim G. Ivanov, MD, PhD, Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, e-mail: doctorivanov@msn.com

Литература • References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с.
- Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Параконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А., Фролова М. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
- Bode C. J., Gupta M. L. Jr, Reiff E. A., Suprenant K. A., Georg G. I., Himes R. H. Epothilone and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry*. 2002. Vol. 41. No. 12. P. 3870–3874.
- Giannakakou P., Gussio R., Nogales E., Downing K. H., Zaharevitz D., Bollbuck B. et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. No. 6. P. 2904–2909.
- Perez E., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosserman L. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. No. 23. P. 3407–3414.
- Vahdat L. T., Garcia A. A., Vogel C., Pellegrino C., Lindquist D. L., Iannotti N. et al. Eribulinmesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013. No. 140. P. 341–351.
- Bunnell C. A., Klimovsky J., Thomas E. Final efficacy results of a phase I/II trial of ixabepilone in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a taxane and an anthracycline (abstract 10511). *J. Clin. Oncol.* 2006. No. 24 (18S). 568s.
- Thomas E. S., Gomez H. L., Li R. K., Chung H. C., Fein L. E., Chan V. F. et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. No. 33. P. 5210–5217.

9. Sparano J. A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C. et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane, *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. No. 20. P. 3256–3263.
10. Rugo H. S., Barry W. T., Moreno-Aspitia A., Lyss A. P., Cirrincione C., Leung E. et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. No. 21. P. 2361–2369.
11. Li J., Ren J., Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2017. Vol. 24. No. 2. P. 171–179.
12. Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A., Conrad B., Aktas B., Denkert C. et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. No. 3. P. 345–356.
13. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИКЗЕМПРА® от 18.10.2016.
14. Valero V. Managing Ixabepilone Adverse Events With Dose Reduction. *Clin. Breast. Cancer.* 2013. Vol. 13. No. 1. P. 1–6.
15. Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gomez H., Manikhas A. et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin. Breast Cancer.* 2012. Vol. 12. No. 4. P. 240–246.
16. Durando X., Dalenc F., Abrial C., Mouret-Reynier M. A., Herviou P., Kwiatkowski F. et al. Neurotoxicity as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer treated with ixabepilone as a first-line therapy. *Oncology.* 2015. Vol. 88. No. 3. P. 180–188.
17. Yardley D. A., Arrowsmith E. R., Daniel B. R., Eakle J., Brufsky A., Drosick D. R. et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. [Epub ahead of print].
18. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J. L., Vahdat L. T., Petrakova K. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923.
19. Kaufman P. A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E. A., Velikova G. et al. Phase III open-label randomized study of eribulinmesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33.