

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, Е.В. ЛУБЕННИКОВА, М.Е. АБРАМОВ

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

ИКСАБЕПИЛОН:

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на достижения последних лет, в основе лекарственного лечения рака молочной железы (РМЖ) по-прежнему лежит химиотерапия. Внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии.

Иксабепилон – представитель нового класса противоопухолевых препаратов, эпотилонов, продемонстрировал высокую эффективность в лечении РМЖ как при ранних стадиях, так и у больных, получивших 2 и более линии химиотерапии. В статье рассмотрены результаты основных исследований, а также последнего метаанализа исследований Иксабепилона при местнораспространенном и метастатическом РМЖ. Приведены результаты двух крупных рандомизированных исследований по изучению Иксабепилона в адъювантных режимах при раннем РМЖ с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: иксабепилон, трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, эпотилоны, β III-тубулин.

A.A. MESCHERYAKOV, E.V. LUBENNIKOVA, M.E. ABRAMOV

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

IXABEPILONE: NEW PERSPECTIVES FOR ITS USE IN BREAST CANCER

Despite significant advances in recent years, the drug therapy for breast cancer (BC) is still based on chemotherapy. The introduction of new effective cytostatic agents with a favorable toxicity profile is likely to remain an urgent objective for modern pharmacology in oncology.

Ixabepilone, first in a new class of antineoplastic agents, the epothilones, has demonstrated high efficacy in the treatment of breast cancer both in its early stages and in patients, who have received 2 or more lines of chemotherapy. The article discusses the results of major studies, as well as the last meta-analysis of Ixabepilone studies in locally advanced and metastatic breast cancer. It presents the results of two large randomized studies of Ixabepilone in adjuvant regimens in patients with early breast cancer with an unfavourable prognosis.

Keywords: Ixabepilone, triply negative breast cancer, chemotherapy, epothilones, β III-tubulin.

При первичной диагностике рака молочной железы (РМЖ) до 30% больных имеют местнораспространенную или метастатическую стадию болезни, 30% пациентов будут иметь рецидив заболевания после радикального лечения [1]. Применение наиболее эффективных схем лечения в нео-/адъювантных режимах терапии позволяет значимо снизить процент возвратов болезни. Целью же лечения мРМЖ является как продление жизни больного, так и уменьшение симптомов болезни при сохранении удовлетворительно качества жизни.

Несмотря на достижения последних лет, в основе лечения РМЖ по-прежнему лежит химиотерапия. Гормонально-зависимый РМЖ, исчерпав возможности эндокринотерапии, рано или поздно требует назначения химиотерапии (ХТ). Для Her2-положительного рака основным партнером таргетной терапии выступает цитостатик. Для трижды негативного подтипа РМЖ ХТ в настоящее время, остается единственной опцией лечения. В связи с чем внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии. Каждый новый химиотерапевтический препарат дает шанс больным получить еще одну линию эффективной терапии, продлив и улучшив качество жизни.

Так, представитель нового класса противоопухолевых препаратов эпотилонов – иксабепилон – продемонстрировал высокую эффективность как при ранних стадиях

РМЖ, так и у больных, получивших несколько линий терапии по поводу метастатической болезни.

ИКСАБЕПИЛОН ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ограниченное число цитостатических препаратов и использование наиболее эффективных схем лечения на этапе нео- и/или адъювантного лечения лимитируют возможности терапии метастатического рака. Препараты антрациклинового и таксанового ряда остаются основными опциями в терапии РМЖ. Известный риск развития кардиотоксичности ограничивает применение антрациклинов. Применение таксанов в первой и последующих линиях терапии на протяжении долгих лет обеспечивало наилучшие результаты лечения, однако первичная и приобретенная резистентность ограничивает длительность эффекта 9–11,2 мес. (в комбинации с бевацизумабом) [2].

Механизм действия таксанов основан на стабилизации микротрубочек, что в свою очередь препятствует митозу клетки. Наиболее известной причиной резистентности к таксанам является гиперэкспрессия одной из 9 изоформ тубулина – β III-тубулина опухолевыми клетками. Тубулин – глобулярный белок, из которого построены микротрубочки, представляет собой димер из двух изоформ: α - и β -тубулина. Являясь цитоскелетом клетки, микротрубочки участвуют в основных клеточных процессах, таких как

транспорт веществ, подвижность клетки, сохранение ее формы. Тубулин играет важную роль в формировании веретена деления, обеспечивает правильное хромосомное и последующее клеточное деление [3]. Изотипы тубулина обуславливают динамику микротрубочек. Экспрессия специфических изотипов β -тубулина влияет на чувствительность к химиотерапевтическим агентам, связывающим тубулин [4]. Наиболее значимой оказалась экспрессия β -тубулина III класса (β III-tubulin), именно он ассоциируется с химиорезистентностью. В крупных исследованиях продемонстрировано, что гиперэкспрессия β III-тубулина достоверно снижает чувствительность опухоли к таксанам и ухудшает показатели общей выживаемости (ОВ) у больных со злокачественными опухолями яичников, легких, желудка, молочной железы, а также при метастатической болезни без первично выявленного очага [5]. Это может быть объяснено способностью таксанов связывать преимущественно β 1-тубулин [6].

Механизм действия эпитолонов также сопряжен со стабилизацией микротрубочек и блокадой митоза, однако препараты данного класса способны связывать β III-тубулин, преодолевая резистентность. Другим значимым механизмом в преодолении резистентности является то, что эпитолоны не являются мишенью для Р-гликопротеиновой помпы, элиминирующей основные группы химиотерапевтических агентов, таких как таксаны, антрациклины и винкоалкалоиды, из опухолевой клетки [7].

Уникальный механизм действия обеспечил высокую эффективность нового препарата иксабепилон, доказанную множеством клинических исследований. Так, в ранних исследованиях, изучавших эффективность иксабепилона у интенсивно предлеченных больных, получивших 2 и более линий ХТ по поводу метастатической болезни, удалось достичь частоты объективных ответов (ЧОО) в 11–22% наблюдений с медианой длительности ответа от 2,5 до 5,8 мес. [8–10].

В исследованиях II и III фаз изучались 2 основных режима терапии иксабепилоном: 3-недельные введения в дозе 40 мг/м² и введения препарата в дозе 16–20 мг/м² еженедельно в течение 3 нед., далее перерыв 1 нед. [11–13]. Во всех данных исследованиях было продемонстрировано превосходство 3-недельного режима относительно ЧОО. По результатам метаанализа [14], достоверных различий в показателях времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ) не отмечено. Однако в двух наиболее крупных исследованиях 2 фазы [12, 13] достигнуто статистически значимое увеличение ВДП на фоне применения 3-недельного режима. Важно отметить, что 3-недельный режим введения ассоциировался с более частым развитием нейтропений III и IV ст., однако частота фебрильных нейтропений не превысила 2,2%, в то время как диарея III и IV ст. достоверно чаще отмечалась на фоне еженедельных введений иксабепилона [14]. Различий в частоте других нежелательных явлений, в т. ч. нейропатии, по результатам метаанализа не отмечено.

В настоящее время одобрено применение иксабепилона в дозе 40 мг/м² каждые 3 нед. в качестве монотерапии у больных мРМЖ или местнораспространенным

РМЖ, ранее получивших терапию таксанами, антрациклинами и капецитабином, либо в комбинации с капецитабином 2 г/м²/сут, дни 1–14, каждые 3 нед. у больных, ранее его не получавших [15].

Комбинация иксабепилона и капецитабина в качестве второй и последующих линий лечения мРМЖ была рекомендована после получения позитивных результатов двух крупных рандомизированных исследований III фазы [16, 17]. Обобщенный анализ демонстрирует статистически значимое увеличение медианы ВБП при применении комбинации капецитабин + иксабепилон до 5,3 мес. и 6,2 мес. (в двух исследованиях) в сравнении с монотерапией капецитабином, для которой мВБП составила 3,8 и 4,4 мес., соответственно для двух исследований (HR < 0,8, p < 0,001) [18]. Для больных с агрессивным течением и симптомной болезнью при подгрупповом анализе комбинация препаратов позволила достоверно увеличить и медиану ОВ с 9,5 мес. в группе терапии капецитабином до 12,3 мес. (p = 0,015). Как и ожидалось, самые низкие результаты лечения отмечены для больных трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ). Однако применение комбинации иксабепилона с капецитабином в этой подгруппе пациентов позволило значимо увеличить медиану ВБП в 2,5 раза – с 1,7 мес. до 4,2 мес. (HR – 0,64, 95% ДИ 0,52–0,78, p < 0,0001) и удвоить ЧОО – 31% против 15% соответственно [19].

Показатели ОВ, доступные в 3 исследованиях с аналогичным дизайном для 2635 больных, оцененные в метаанализе, демонстрируют значимое увеличение медианы в группе комбинированной терапии иксабепилон + капецитабин в сравнении с монотерапией капецитабином (HR – 0,91) [14].

При оценке безопасности комбинированная терапия достоверно чаще ассоциировалась с развитием нейтропении III и IV ст.: 68% в сравнении с 11% на терапии капецитабином, однако частота фебрильной нейтропении не превышала 5%. Развитие периферической нейропатии зафиксировано у 23% больных. Стоит отметить, что явления нейропатии быстро купировались на фоне редукции дозы, среднее время регрессии симптомов до исходного уровня или до 1-й ст. составило 6,2 нед. Применение иксабепилона не влияло на частоту и выраженность ассоциированных с применением капецитабина ладонно-подошвенного синдрома и диареи [18]. Редукция дозы иксабепилона, обусловленная развитием токсичности, не сопровождалась снижением эффективности лечения, что было подтверждено результатами ретроспективного анализа [20]. Медиана ВБП в группе больных с ранним снижением дозы иксабепилона составила 7,2 мес., в группе пациентов без редукции дозы – 7,0 мес. (ОР, 0,98; 95% ДИ, 0,83–1,17).

Результаты лечения трижды негативного метастатического РМЖ, а также резистентного к эндокринотерапии гормонально-зависимого РМЖ остаются неудовлетворительными. Агрессивное течение заболевания требует частой смены цитостатических агентов и использования комбинаций препаратов с целью достижения объективного ответа на лечение. Комбинированный режим: иксабепилон 20 мг/м² + карбоплатин АUC-2,5, дни 1-й и 8-й 21-дневного цикла, продемонстрировал высокую эффек-

тивность во 2 и последующих линиях для данных категорий больных в исследовании II фазы [21]. ЧОО в данном исследовании составила 34% для больных РЭ+ РМЖ и 30,4% для больных ТНРМЖ. Важно отметить, что ЧОО среди больных, получавших ранее таксаны, значимо не отличалась: 31,4% для РЭ+ и 28,6% для ТНРМЖ, что также подтверждает способность иксабепилона преодолевать резистентность к таксанам. Медиана ВБП составила 7,6 мес. в обеих группах больных, медиана ОВ – 17,9 мес. и 12,5 мес. соответственно.

Высокая эффективность монотерапии иксабепилоном во второй и последующих линиях лечения мРМЖ была продемонстрирована в сравнительном исследовании с широко применяемым в настоящее время цитостатиком – эрибулином [22]. Несмотря на то, что основной целью исследования было сравнить частоту развития и степень нейропатии при использовании данных препаратов, результаты исследования демонстрируют отсутствие достоверных различий в ЧОО ($p = 0,13$) и медиане ВБП: 104 дня в группе применения эрибулина и 95 дней в группе применения иксабепилона. Развитие нейропатии чаще фиксировалось в группе лечения иксабепилоном – 44% против 31,4%, однако эти различия не достигли статистической достоверности ($p = 0,16$). В группе лечения иксабепилоном в основном развивалась обратимая сенсорная нейропатия слабой или средней степени выраженности (Grade 1-2), симптомы которой быстро регрессировали на фоне снижения дозы препарата, медиана – 10,1 нед. Тогда как на разрешение нейропатии, ассоциированной с применением эрибулина, в среднем требовалось 48,4 нед.

В метаанализе двух рандомизированных исследований препарата иксабепилон в комбинации с бевацизумабом были оценены данные по эффективности в качестве первой линии терапии мРМЖ [14]. Контрольная группа больных в обоих исследованиях получала стандартный режим первой линии – паклитаксел еженедельно + бевацизумаб. Обобщенный анализ продемонстрировал преимущество стандартного подхода относительно ВБП (HR – 1,57), данные по ОВ доступны только для исследования II фазы и также демонстрируют достоверное снижение риска смерти на фоне терапии паклитакселом (HR – 1,31). При более детальном рассмотрении результатов данных исследований стоит отметить тот факт, что стандартный 3-недельный режим введения препаратов иксабепилон и бевацизумаб по показателям ВБП был сопоставим со стандартным режимом паклитаксел + бевацизумаб, медиана ВБП – 11,9 мес. против 13,5 мес. соответственно, при ЧОО – 63% и 71% соответственно. Еженедельный режим введения иксабепилона значимо уступал как по медиане ВДП – 9,6 мес., так и по ЧОО – 48% [12]. В исследовании III фазы [2] использовался незарегистрированный еженедельный режим введения иксабепилона, что, вероятно, и нашло отражение в результатах исследования: медиана ВБП составила 7,4 мес. для группы еженедельного иксабепилона + бевацизумаб, 11 мес. и 9,3 мес. – для групп паклитаксел + бевацизумаб и наб-паклитаксел + бевацизумаб соответственно. ЧОО была сопоставима в исследуемых группах, метаанализ также подтверждает отсутствие

значимых различий в ЧОО ($p = 0,19$). Относительно безопасности применяемых режимов достоверные различия отмечены только в частоте развития нейтропении III и IV ст. в группе иксабепилона.

Результаты клинических исследований, обобщенных крупным метаанализом, демонстрируют эффективность иксабепилона, подтверждая, что иксабепилон является препаратом выбора для пациентов с резистентным к антрациклинам и таксанам мРМЖ.

ИКСАБЕПИЛОН ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РМЖ

Высокая ЧОО и благоприятный профиль токсичности иксабепилона, отмеченные при лечении метастатической болезни, подтолкнули к изучению применения препарата при раннем РМЖ.

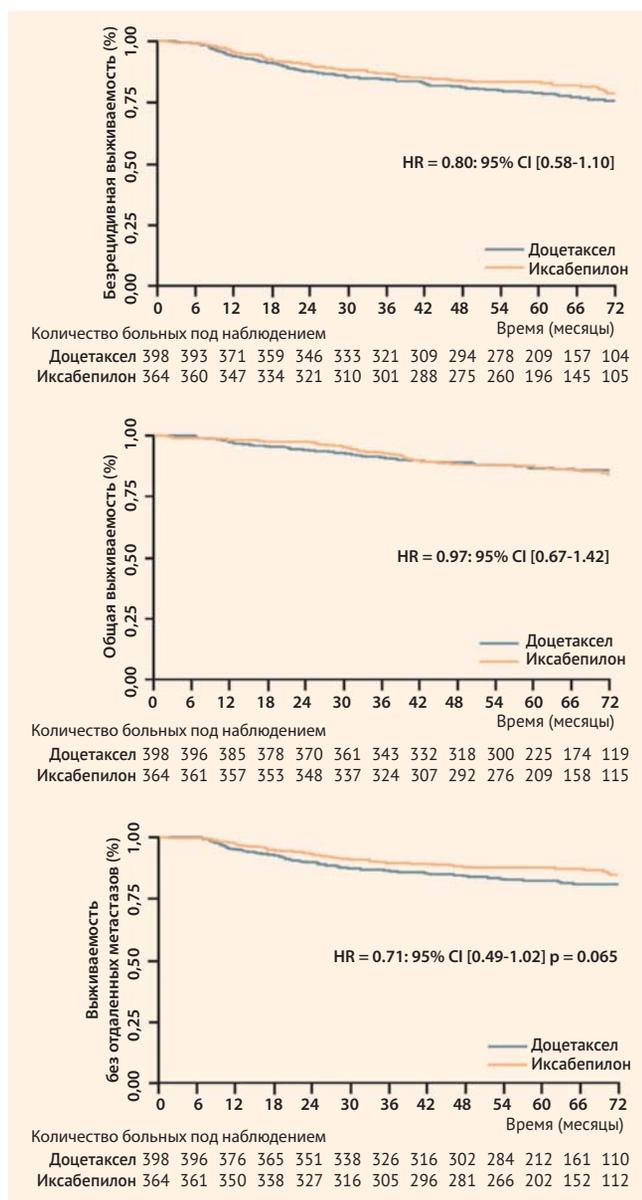
Проведение неоадьювантной ХТ позволяет оценить не только выраженность клинического ответа, но и подтвердить эффективность препарата по частоте достижения полных морфологических ремиссий. Проведение 4 курсов монотерапии иксабепилоном позволило достичь полного морфологического регресса (pCR) опухоли у 18% больных, получавших неоадьювантную терапию по поводу инвазивного РМЖ, вне зависимости от ИГХ-подтипа [23]. Наилучший патоморфологический ответ был достигнут у больных, чьи опухоли не экспрессировали рецепторы эстрогенов и прогестерона, и составил 33%.

В рандомизированном исследовании II фазы [24] оценивались эффективность и безопасность комбинированного неоадьювантного режима: 4 курса доксорубицин + циклофосфамид (АС) + 4 курса иксабепилона в дозе 40 мг/м², каждые 3 нед. со стандартным режимом: 4 курса АС + 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м². Достоверных различий в частоте достижения pCR достигнуто не было, частота pCR составила 24,3% (90% ДИ: 18,6–30,8) и 25,2% (90% ДИ: 19,4–31,7) соответственно.

Доказанная эффективность иксабепилона в неоадьювантных режимах и высокая ЧОО при агрессивных подтипах опухоли послужили поводом для изучения препарата в адьювантных режимах для пациентов с высоким риском рецидива болезни.

Опубликованные в 2017 г. 5-летние результаты выживаемости больных с ранним ТНРМЖ в исследовании TITAN [25] продемонстрировали равную эффективность режима 4 АС + 4 курса иксабепилона со стандартным режимом 4 АС + 12 еженедельных введений паклитаксела. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе терапии иксабепилоном составила 87,1% (95% ДИ 82,6–90,5), в группе паклитаксела – 84,7% (95% ДИ 79,1–88,6), HR – 0,92. 5-летняя ОВ была равной и составила 89,7% (95% ДИ 85,5–92,7) и 89,6% (95% ДИ 85,0–92,9) соответственно, HR – 1,1. Профиль токсичности также был сопоставим в двух группах, однако прекращение адьювантной ХТ по причине токсичности (наиболее часто – в связи с полинейропатией или нейтропенией) вдвое чаще требовалось при еженедельных введениях паклитаксела, чем при терапии иксабепилоном: в 15,4% и 7,5% случаев соответственно.

Рисунок 1. Кривые выживаемости по Kaplan – Meier



В 2018 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования UNICANCER-PACS08 [26]. В анализ вошли 762 пациентки с неблагоприятным прогнозом после радикального хирургического лечения по поводу трижды негативного или РЭ+/РП-/Her2- РМЖ. Больных рандомизировали в пропорции 1:1 для проведения адъювантной терапии в одном из режимов: 3 AC + 3 курса доцетаксела в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. или 3 AC + 3 курса иксабепилона в дозе 40 мг/м² каждые 3 нед. 5-летняя БРВ составила 76% и 79% соответственно (HR – 0,80, 95% ДИ 0,58–1,10, p = 0,175), 5-летняя ОВ – 86% против 84% соответственно (HR – 0,97, 95% ДИ 0,66–1,42, p = 0,897) (рис. 1). При подгрупповом анализе было показано, что для пациентов с трижды негативными опухолями риск рецидива был ниже на 23% (HR – 0,77, 95% ДИ 0,53–1,11, p = 0,168), а риск отдаленного метастазирования – на 42% (HR – 0,58, 95% ДИ 0,37–0,90, p = 0,014) при использовании иксабепи-

лона в адъювантном режиме (рис. 2). Наличие выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами также ассоциировалось со снижением риска прогрессирования при применении иксабепилона (HR – 0,55, 95% ДИ 0,29–1,05, p = 0,063).

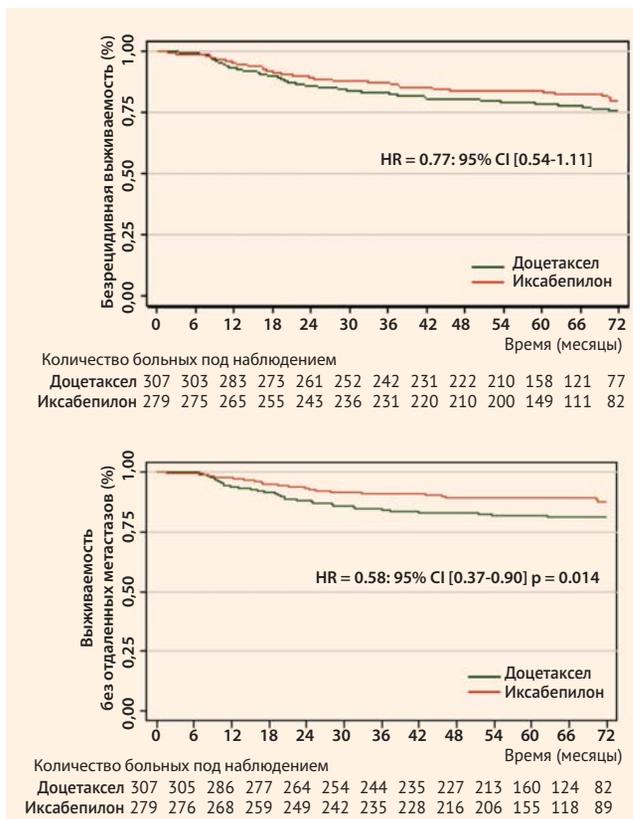
Полученные данные о высокой эффективности иксабепилона в неoadъювантных и адъювантных режимах при РМЖ, особенно в группах больных с неблагоприятным прогнозом, служат поводом для дальнейшего изучения возможностей терапии препаратом иксабепилон и расширения показаний к его применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иксабепилон (Икземпра) – представитель нового класса цитостатических препаратов, полусинтетический аналог эпотилона В, который демонстрирует высокую эффективность в лечении РМЖ на разных стадиях.

Результаты крупного метаанализа обобщили и подтвердили имеющиеся данные об эффективности препарата как в первой линии терапии, так и у интенсивно предлеченных больных мРМЖ. Благодаря уникальному механизму действия иксабепилон активен в отношении опухолей с первичной и приобретенной резистентностью к таксанам. Несмотря на предпочтительное применение последовательной моноХТ при мРМЖ, ряд больных с неблагоприятным прогнозом, симптомной болезнью и агрессивным течением нуждаются в быстром достижении выраженного клинического ответа. В таких

Рисунок 2. Кривые выживаемости по Kaplan – Meier для больных с ТНРМЖ



ситуациях обоснованным является применение комбинации иксабепилона с капецитабином, позволившее удвоить ЧОО в сравнении с таковой при монотерапии капецитабином и достоверно увеличить ВБП в данной группе больных [3]. При сравнительном анализе иксабепилона и эрибулин демонстрируют сопоставимую эффективность в качестве опции терапии второй и последующих линий лечения мРМЖ.

Метаанализ подтвердил большую эффективность еженедельных режимов терапии паклитакселом при мРМЖ, однако различий в эффективности иксабепилона и паклитаксела в неoadъювантных и адъювантных режимах не зафиксировано, отмечено значимое снижение токсичности в группе иксабепилона. Высокая эффективность иксабепилона в комбинированных неoadъювант-

ных режимах либо в монотерапии позволяет достичь значимого уровня частоты pCR, особенно в опухолях с трижды негативным фенотипом.

Получены новые данные двух крупных рандомизированных исследований, доказавших высокую эффективность иксабепилона в адъювантной терапии у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива болезни.

Обновленные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность применения препарата иксабепилон при РМЖ, открывают направления для новых исследований и, возможно, для расширения показаний к применению препарата.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27: 1160-1167.
- Rugo HS 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). *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(21): 2361.
- Cooper GM, Ganem D. The Cell: A Molecular Approach. *Nature Medicine*, 1997, 3(9): 1042-1042.
- English DP, Roque DM, Santin AD. Class III β -tubulin overexpression in gynecologic tumors: implications for the choice of microtubule targeted agents? *Expert Review Of Anticancer Therapy*, 2013, 13(1): 63-74.
- Sève P, Dumontet C. Is class III β -tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *The Lancet Oncology*, 2008, 9(2): 168-175.
- Dumontet C, Jordan MA, Lee FFY. Ixabepilone: targeting β III-tubulin expression in taxane-resistant malignancies. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(1): 17-25.
- Lee FYF et al. Experimental Therapeutics, Preclinical Pharmacology-BMS-247550: A Novel Etoposide Analog with a Mode of Action Similar to Paclitaxel but Possessing Superior Antitumor Efficacy. *Clinical Cancer Research*, 2001, 7(5): 1429-1437.
- Low JA et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an etoposide B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(12): 2726-2734.
- Thomas E. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an etoposide B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3407-3414.
- Perez EA 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3407-3414.
- Fountzilias G et al. Ixabepilone administered weekly or every three weeks in HER2-negative metastatic breast cancer patients; a randomized non-comparative phase II trial. *PloS one*, 2013, 8(7): e69256.
- Rugo HS et al. A randomized, phase II, three-arm study of two schedules of ixabepilone or paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 142(2): 411-419.
- Smith JW et al. Phase II randomized trial of weekly and every-3-week ixabepilone in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 142(2): 381-388.
- Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 2017, 24(2): 171-179.
- Официальная инструкция препарата Икземпра в РФ/ Patient Information Leaflet for Ixemptra in the Russian Federation.
- Thomas ES et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(33): 5210-5217.
- Sparano JA 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(20): 3256-3263.
- Fornier M. Ixabepilone plus capecitabine for breast cancer patients with an Early metastatic relapse after adjuvant chemotherapy: two clinical trials. *Clinical Breast Cancer*, 2010: 352-358.
- Rugo HS et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, 2018.
- 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 Aug, 12(4): 240-6.
- Osborne C. et al. Ixabepilone and Carboplatin for Hormone Receptor Positive/HER2-neu Negative and Triple Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical breast cancer*, 2018, 18(1): e89-e95.
- Vahdat LT et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 140(2): 341-351.
- Baselga J et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 27(4): 526-534.
- Saura C et al. Neoadjuvant doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early stage breast cancer and evaluation of β III-tubulin expression as a predictive marker. *The Oncologist*, 2013, 18(7): 787-794.
- Yardley DA et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, 164(3): 649-658.
- Campane M et al. UCBG 2-08: 5-year efficacy results from the UNICANCER-PACS08 randomized phase III trial of adjuvant treatment with FEC100 and then either docetaxel or ixabepilone in patients with early-stage, poor prognosis breast cancer. *European Journal of Cancer*, 2018, 103: 184-194.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мещеряков Андрей Альбертович – д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Лубенникова Елена Владимировна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Абрамов Михаил Евгеньевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия