

Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., Екатерина ИЛЮХИНА, «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2018-9-40-43

# Новые решения в терапии резистентных форм рака молочной железы

В октябре 2018 г. мир в очередной раз отметит День борьбы против рака молочной железы (РМЖ). Эта болезнь не только занимает ведущее место в структуре онкологической патологии, но и считается второй причиной смертности от раковых заболеваний среди женщин в большинстве стран мира [1]. При этом доля больных с запущенным опухолевым процессом по-прежнему высока [1, 2], а терапия метастатического, местно-распространенного и интенсивно предлеченного РМЖ остается одной из ключевых проблем медицины. Однако в ее решении в последние годы отмечен существенный прогресс. Во многом он обусловлен появлением на рынке препарата иксабепилон (Икземпра®), продемонстрировавшего высокую эффективность, клиническую обоснованность применения и целесообразность назначения с точки зрения фармакоэкономических показателей [3, 4].

## ЦИФРЫ И ФАКТЫ

Согласно данным официальной статистики, в мире ежегодно регистрируется порядка 1,0–1,3 млн случаев РМЖ [1]. Как и во многих других странах, в России данная патология занимает лидирующее положение среди всех выявляемых злокачественных новообразований. По итогам 2017 г. доля больных с РМЖ в нашей стране достигла 18,4%

в структуре онкологических патологий, что в абсолютных показателях составляет более 456,6 случаев на 100 тыс. населения. Наибольший удельный вес РМЖ имеет и среди пациентов, наблюдающихся у врача 5 и более лет, – 20,6% [2].

Особенно тревожным остается факт высокой частоты выявления запущенных форм РМЖ. Несмотря на то что в последние годы число таких

**Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), трижды негативный РМЖ, интенсивно предлеченный РМЖ, иксабепилон

пациентов снизилось, их доля в структуре заболеваемости РМЖ по-прежнему велика, составляя порядка 30% (рис. 1). В то же время совершенствование подходов к терапии РМЖ позволило добиться успехов в продлении жизни больных. Так, за последние 10 лет смертность от этой патологии существенно сократилась: если в 2006 г. она достигала порядка 10,3% из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году, то к 2017 г. снизилась до 6,0% (рис. 2) [2].

Отмечается положительная динамика и среди пациентов, страдающих неизлечимыми формами РМЖ. Так, например, пятилетняя выживаемость больных с первично-метастатическим РМЖ в настоящее время составляет в среднем 27%, в то время как ранее не превышала 20%. Такой результат является доказательством более высокой эффективности современных схем лечения [3].

## ВАЖНЫЕ ПОДТИПЫ

Во многом прогресс в лечении и возможность продления жизни пациентов с РМЖ обусловлены углублением знаний о молекулярных механизмах опухолевого процесса и, как следствие, возможностью создания современных и более эффективных средств фармакотерапии с целевым (таргетным) характером действия.

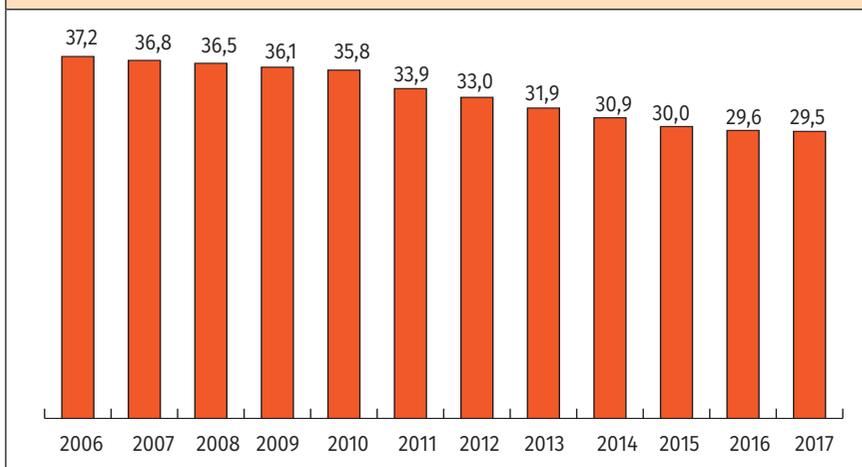
## SUMMARY

**Keywords:** breast cancer (BC), triple negative breast cancer, intensively pretreated breast cancer, Ixabepilone

In October 2018, the world will once again mark the Day Against Breast Cancer (BC). This disease not only takes the lead in the oncological pathology pattern, but is also considered the second leading cause of cancer deaths among women in most countries of the world [1]. At the same time, the proportion of patients with advanced cancer is still high [1, 2], and the therapy of metastatic, locally advanced and intensively treated breast cancer remains one of the key problems of medicine. However, considerable progress has been made in recent years in resolving this problem. In many respects it is caused by the launch to the market of Ixabepilone (Ixempra®), which showed high efficacy, clinical substantiation of administration and expediency of prescribing in terms of pharmaco-economic indicators [3, 4].

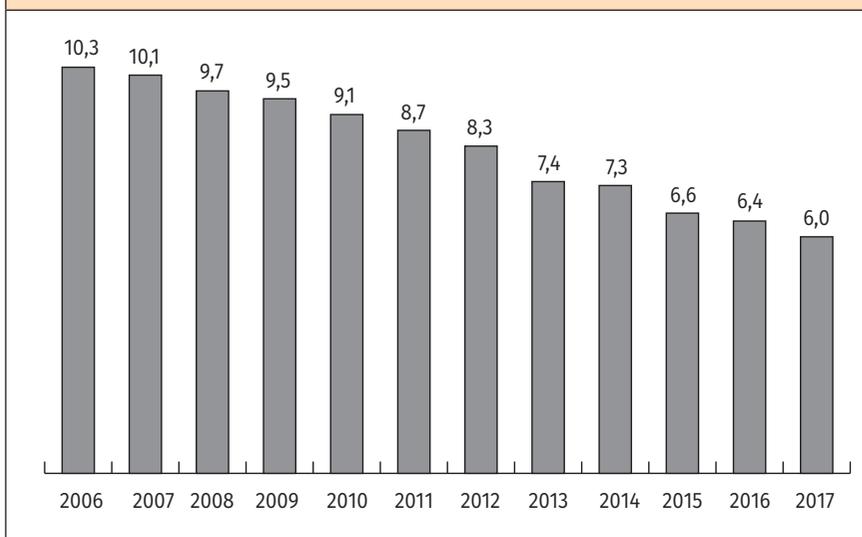
Julia PROZHERINA, PhD in biology, Ekaterina ILYUKHINA, Remedium  
NOVEL SOLUTIONS FOR THE TREATMENT OF RESISTANT FORMS OF BREAST CANCER

**РИСУНОК 1** Динамика удельного веса больных с запущенным опухолевым процессом (III-IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в России, %



Источник: [2]

**РИСУНОК 2** Летальность больных РМЖ в течение года с момента установления диагноза (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в России, %



Источник: [2]

В свою очередь, разделение пациентов в зависимости от свойств опухоли на подгруппы дало возможность целенаправленно применять химиотерапию против определенных видов злокачественных новообразований. На сегодняшний день выделяют четыре основных подтипа РМЖ:

- ◆ Люминальный-А гормоночувствительный, при котором химиотерапия менее эффективна.
- ◆ Люминальный-В гормоночувствительный HER2-негативный –

более чувствительный к гормонотерапии, но не требующий применения трастузумаба.

- ◆ Люминальный-В гормоночувствительный HER2-позитивный, при котором возможно использовать не только гормонотерапию, но и трастузумаб. Химиотерапия для этого подтипа опухолей также может быть эффективна.

- ◆ Трижды негативный, или базальноподобный, РМЖ (гормоннечувствительный, HER2-негативный), при

котором применение цитотоксического лечения дает наибольший эффект. Часто трижды негативный рак ассоциируется с мутацией в гене BRCA1 [3].

В целом основой лечения РМЖ являются антрациклины и таксаны. Они широко используются в адъювантных программах, а также в первой линии химиотерапии метастатической формы болезни. В то же время лечебная тактика при дальнейшем прогрессировании заболевания четко не определена. В особенности это касается гормоннезависимых и HER2-негативных подтипов РМЖ [5]. Отдельную проблему составляет лечение резистентных форм РМЖ при переходе заболевания в метастатическую форму.

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОСТЬ?

В настоящее время не рекомендовано продолжение химиотерапии при отсутствии ответа на три последовательные линии лечения. Однако понятие резистентности остается до конца не ясным.

Большинство исследователей относят к химиорезистентным формам РМЖ в случае прогрессирования заболевания до 6 месяцев (реже до 12 месяцев) после окончания адъювантной терапии, а при метастатической форме – до 3 месяцев (иногда до 6 месяцев) после применения препарата.

При этом выделяют истинную (первичную) и приобретенную (вторичную) резистентность. В первом случае в ответ на терапию развивается прогрессирование заболевания. 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. Приобретенная (вторичная) резистентность характеризуется как прогрессирование после полной или частичной регрессии или стабилизации.

В некоторых случаях для обозначения прогрессирования РМЖ на фоне терапии или в срок до 3 месяцев после ее окончания может

использоваться термин «рефрактерность» [5].

### ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ

В специализированной литературе широко обсуждаются различные варианты лечения метастатического РМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами, однако в реальной клинической практике этот выбор не так велик. Многие из предлагаемых ЛП или не подтвердили свою эффективность с точки зрения доказательной медицины (такие как метронормальная терапия, некоторые цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях, например, иринотекан, препараты платины, эпопозид и др.), или не доступны на практике (пегилированный липосомальный доксорубин, альбуминсвязанный паклитаксел, новые таргетные препараты, проходящие клинические исследования I–II фазы и т.д.). К наиболее эффективным и практически значимым препаратам большинство экспертов относят капецитабин, гемцитабин и винорелбин. В некоторых случаях возможно повторное применение таксанов или антрациклинов [5].

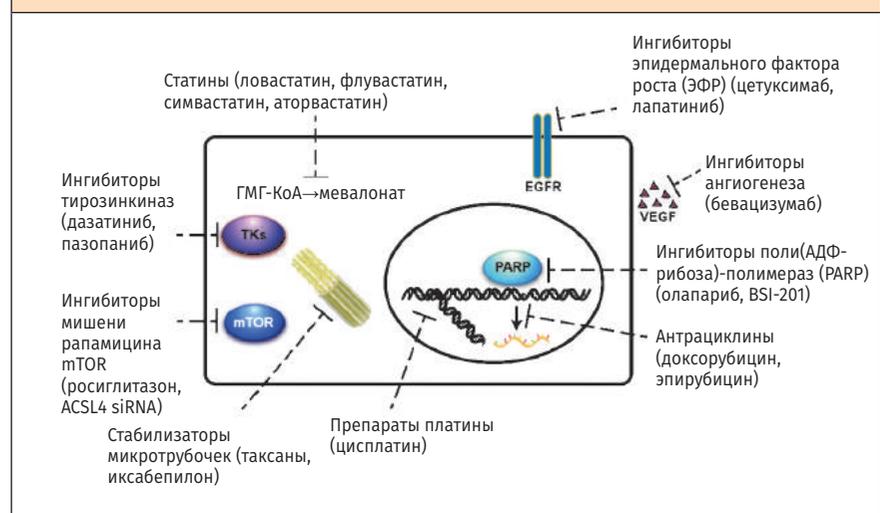
Расширение арсенала цитостатиков за счет препаратов с другими механизмами действия позволяет увеличить шансы пациенток на длительный контроль заболевания и предоставляет специалистам дополнительные лекарственные возможности. Одним из таких вариантов терапии интенсивно предлеченного метастатического РМЖ является иксабепилон, выпускаемый в России под торговым наименованием Икземпра®.

Иксабепилон (Икземпра®) представляет собой соединение, относящееся к новому классу антимикротрубочковых агентов – эпотилонов – цитотоксических макролидов с механизмом действия, аналогичным паклитакселу. Противоопухолевая активность эпотилонов связана со стабилизацией микротрубочек, которая достигается остановкой митоза и переходом в G2/M-состояние, однако препарат демонстрирует значительное преимущество в условиях наличия резистентности к таксанам [6, 7].

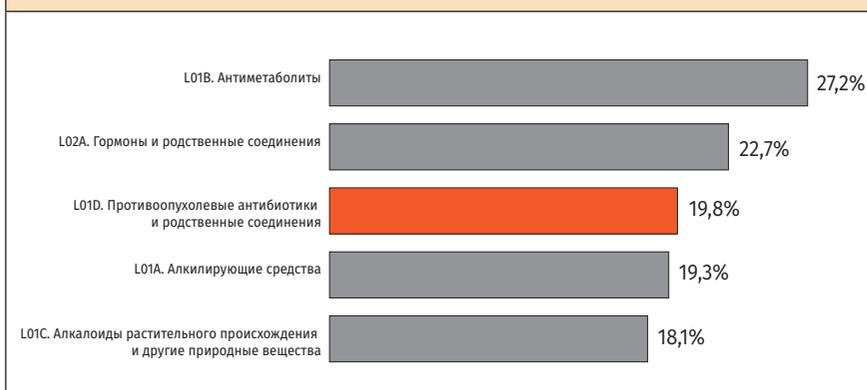
В отличие от других противоопухолевых средств, иксабепилон обладает низкой чувствительностью ко многим факторам опухолевой устойчивости, в т. ч. к таким переносчикам, как протеин множественной лекарственной устойчивости (MRP-1) и Р-гликопротеин (P-gp), участвующим в формировании врожденной и приобретенной устойчивости к действию противоопухолевых средств. Связываясь с тубулином, иксабепилон активно ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ  $\beta$ -тубулина, в т. ч.  $\beta$ III-изоформ тубулина, избыточную экспрессию которого связывают с развитием устойчивости к таксанам [6]. Кроме того, иксабепилон, являясь полусинтетическим аналогом эпотилона В (ЕроВ), также индуцирует апоптоз через Bcl-2-подавляемый путь, который контролирует конформационные изменения проапоптотического белка Вах. Повышенная цитотоксичность ЕроВ путем блокирования Bcl-2 в митохондриях предполагает потенциальное применение комбинации антагонистов ЕроВ и Bcl-2 для лечения РМЖ [6, 7]. В клинической практике иксабепилон назначается как в виде монотерапии, так и в комбинации с капецитабином. Препарат показан к применению в комбинации с капецитабином

при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами. Эффективность данного лечения установлена в метаанализе 4 исследований. Он показал, что комбинация иксабепилона с капецитабином обладает значительным преимуществом по сравнению с монотерапией капецитабином [8]. В виде монотерапии Икземпра® может использоваться при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами [6]. Стоит отметить, что иксабепилон показал свою клиническую эффективность и управляемый профиль токсичности у больных с предлеченным РМЖ в ряде крупных клинических исследований. Он продемонстрировал высокую противоопухолевую активность для неoadъювантной монокимиотерапии. При этом большинство токсических эффектов лечения были управляемыми и варьировали от легкой до умеренной степени. Также доказано, что добавление иксабепилона к капецитабину продлевает выживаемость пациентов без прогрессирования и улучшает частоту объективного ответа по сравнению с монотерапией капецитабином

**РИСУНОК 3** Клеточные мишени некоторых противоопухолевых препаратов (включая ЛП на стадии разработки), показанных при трижды негативном РМЖ



**РИСУНОК 4** Топ-5 АТС-групп 3-го уровня по приросту продаж среди противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении РМЖ, прирост за 2017 г. к 2016 г. в упаковках (%)



Источник: IQVIA

[9, 10]. Кроме того, фармакоэкономическое сравнение монотерапии иксабепилоном с монотерапией эрибутином показало, что первый является более эффективным по показателю выживаемости без прогрессирования, а также менее затратным, что представляется весомым преимуществом [4].

В недавних исследованиях установлено, что иксабепилон (Икземпра®) эффективен не только при интенсивно предлеченном РМЖ, но и в случае трудно поддающегося терапии трижды негативного РМЖ [7]. В лечении таких пациенток используется целый арсенал ЛП (рис. 3), среди которых особое место занимает препарат иксабепилон, назначаемый в случае необходимости преодолеть резистентность к таксанам, антрациклинам, капецитабину [1].

### С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

Согласно данным компании IQVIA, объем рынка препаратов, применяемых при лечении РМЖ<sup>1</sup>, в 2017 г. достиг порядка 23,7 млн упаковок, или 10,1 млрд руб. в ценах закупки. По итогам первого полугодия 2018 г.

было реализовано 4,3 млн упаковок ЛП данного сегмента на сумму около 11,2 млрд руб. Отметим, что группа «Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения» (рис. 4), к которой принадлежит Икземпра®, демонстрирует один из самых высоких приростов продаж в натуральном выражении (+19,8% в 2017 г. к 2016 г.) среди препаратов, применяемых для лечения РМЖ, что отражает ее востребованность в сегменте. Вместе с тем по итогам 1 полугодия 2018 г. объем продаж иксабепилона увеличился на 16,1% в рублях

и на 42,9% в упаковках по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. Препарат Икземпра® зарегистрирован в США с 2007 г. и разрешен к применению в 18 странах мира. В России иксабепилон стал доступен для лечения пациенток с середины 2012 г. В настоящее время в нашей стране ЛП выпускает ГК «Р-Фарм», которая приобрела права на препарат у компании Bristol-Myers Squibb и приступила к его производству и распространению в США, России и других странах [11]. В связи с успешностью и эффективностью применения этого ЛП в области лечения резистентного РМЖ иксабепилон включен в проект перечня ЖНВЛП на 2019 г. [12]. Таким образом, применение Икземпра® в терапии предлеченного РМЖ помогает преодолеть актуальную на сегодняшний день проблему лекарственной резистентности при лечении опухолевых заболеваний. Кроме того, использование данного ЛП является фармакоэкономически обоснованным. Совокупность вышеупомянутых факторов значительно расширяет возможности терапии данной патологии и позволяет обеспечить более длительный контроль заболевания, увеличивая при этом шансы пациенток на продление жизни [5, 7].



### ИСТОЧНИКИ

1. Yao H et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1913-1924.
2. Каприна АД., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
3. Румянцев А.А., Иванов В.Г. Иксабепилон в современной терапии резистентного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*, 2018, 8(1): 55-60.
4. Колбин А.С. и др. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства иксабепилон (Икземпра) в монотерапии больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентным к лечению антрациклинами, таксанами и капецитабином. *Современная онкология*, 2017, 1: 48-53.
5. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 14: 44-52.

6. Инструкция по применению к препарату Икземпра®.
7. Семиглазова Т.Ю. и др. Новые достижения в лечении рака молочной железы: роль эпотилонов. *Медицинский совет*, 2017, 6: 72-83.
8. Jing Li, Jing Ren, Wenxia Sun. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *The Japanese Breast Cancer Society*. 2016.
9. 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(23): 3421-3427.
10. Rugo HS, Roche H, Thomas E, Chung HC, Lerzo GL, Vasyutin I, Patel A, Vahdat L. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer*, 2018 Aug 4.
11. Иксабепилон в терапии метастатического рака молочной железы. *Онкология сегодня*, 2017, 1(20): 10.
12. Официальный сайт Минздрав. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 13.09.2018.

<sup>1</sup>Учитывались объемы продаж препаратов АТС-групп L01 «Противоопухолевые препараты», L02 «Противоопухолевые гормональные препараты», L04 «Иммунодепрессанты», G03 «Половые гормоны и модуляторы функции половых гормонов», отобранных согласно клиническим рекомендациям по лечению рака молочной железы у взрослых за 2017 г.