

Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы

И.В.Колядина^{✉1,2}, И.В.Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉irinakolyadina@yandex.ru

В обзоре проанализирована роль капецитабина и эрибулина в терапии HER2-негативного распространенного рака молочной железы (РМЖ) у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. Описаны механизм противоопухолевого действия капецитабина и эрибулина, эффективность препаратов при различных биологических подтипах заболевания, а также проанализирована безопасность терапии данным цитостатиками у больных РМЖ. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности монотерапии эрибулином по сравнению с терапией капецитабином в качестве 2-й линии лечения распространенного HER2-негативного РМЖ.

Ключевые слова: HER2-негативный метастатический рак молочной железы, химиотерапия капецитабином, химиотерапия эрибулином, эффективность химиотерапии при антрациклин- и таксан-резистентном раке молочной железы, общая выживаемость, профиль безопасности эрибулина и капецитабина.

Для цитирования: Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29

Review

The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer

I.V.Kolyadina^{✉1,2}, I.V.Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

The review analyzed the role of capecitabine and eribulin in the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer in patients pre-treated with anthracyclines and taxanes. The mechanism of the antitumor action of capecitabine and eribulin, the efficacy in various biological subtypes of breast cancer and safety of treatment is described. The results of a comparative analysis of the efficacy and safety of eribulin monotherapy compared with capecitabine therapy as a second-line treatment for advanced HER2-negative breast cancer are presented.

Key words: HER2-negative metastatic breast cancer, capecitabine chemotherapy, eribulin chemotherapy, chemotherapy efficacy for anthracycline and taxane-resistant breast cancer, overall survival, safety profile of eribulin and capecitabine.

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29

Несмотря на внедрение программ ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ), совершенствование локальных методов лечения, появление современных противоопухолевых агентов, лечение и прогноз диссеминированных стадий заболевания остаются весьма неудовлетворительными [1]. Для ряда биологических подтипов РМЖ (люминальный и HER2-положительный подтип) открыты важные биологические мишени в опухоли, которые с успехом используются для назначения таргетной терапии как при ранних, так и при распространенных стадиях [2]. Большинство пациенток с гормоноположительным HER2-негативным распространенным РМЖ успешно получают эндокри-

нотерпию и в течение длительного времени имеют хороший контроль над заболеванием при низкой токсичности лечения. Однако в ряде случаев отмечается резистентность даже к современным режимам эндокринотерапии, что делает целесообразным переход на химиотерапию; кроме того, у пациенток с наличием висцерального криза проведение химиотерапии необходимо для купирования жизнеугрожающих симптомов [3]. Прогноз болезни при распространенном тройном негативном РМЖ по-прежнему остается фатальным, как ввиду агрессивного течения заболевания, так и ввиду отсутствия потенциальных мишеней для эффективной противоопухолевой терапии, именно поэтому выбор цитостатика с максимальным эффективным потенциалом является решающим в судьбе больных [4, 5].

Выбор лекарственного режима для 1-й линии терапии метастатического HER2-негативного РМЖ обычно не вызывает трудностей; безусловно, антрациклины и таксаны приоритетны. Однако именно цитостатики ввиду их высокой эффективности являются основой современных адьювантных и неадьювантных режимов у пациенток с РМЖ. Реиндукция антрациклинами и/или таксанами при прогрессировании возможна и используется, как правило, у пациенток со сроком прогрессирования более 1 года и отсутствием противопоказаний к их повторному применению. Однако дозозамещающая кардиальная токсичность антрациклинов ограничивает их повторное использование при лечении распространенных стадий, а прогрессирование на фоне лечения или выраженная токсичность от применения таксанов (нейтропения, нередко фибрильная) на практике ограничивает их дальнейшее использование [6, 7].

Выбор лекарственного режима для пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, нередко заводит онколога в тупик. В онкологическом «портфеле» имеется несколько цитостатиков, потенциально активных при РМЖ: капецитабин, винорелбин, эрибулин, гемцитабин и др. Данные об активности этих препаратов при распространенном РМЖ весьма вариабельны и, как правило, зависят не только от самого цитостатика, но и от линии терапии, включения партнера цитостатика в комбинированные режимы, наличия/отсутствия висцеральных метастазов и даже от биологического подтипа заболевания [6–11]. Однако очень важна доказательная база эффективности использования противоопухолевого агента при распространенном HER2-негативном РМЖ, основанная на крупных рандомизированных исследованиях.

Роль капецитабина в лечении распространенного HER2-негативного РМЖ

Капецитабин является активным противоопухолевым агентом и применяется для лечения ряда солидных злокачественных опухолей, включая и РМЖ [7, 9, 10, 12]. Эффективность капецитабина у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, объясняется особым механизмом действия, позволяющим реализовать противоопухолевый ответ как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками и таргетными препаратами даже в случае развития лекарственной резистентности. Капецитабин является пероральным цитостатиком, который должен пройти сложный 3-ступенчатый процесс фосфорилирования для обретения противоопухолевой активности. После приема внутрь капецитабин полностью всасывается в кишечнике, метаболизм происходит в печени с образованием 5-дезоксифторацидина (5-ДФЦТ), далее под действием фермента цитидиндезаминазы 5-ДФЦТ превращается в 5-дезоксифторурацил, и, наконец, уже в опухолевой ткани под действием фермента тимидинфосфориллазы он превращается в активный 5-фторурацил. Активность тимидинфосфориллазы в опухоли существенно выше, чем в здоровой ткани, что позволяет создать высокую локальную концентрацию активного цитостатика, реализовать высокий противоопухолевый ответ при минимальном повреждающем воздействии на окружающие ткани. В опухолевых клетках 5-фторурацил метаболизируется до 5-фторуридина трифосфата и 5-фтор-2-дезоксифторуридина монофосфата; эти производные повреждают синтез ДНК опухолевой клетки, процессинг РНК и синтез белка. Таким образом, путь превращения капецитабина в эффективный антиметаболит напрямую зависит от целого ряда факторов: от всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте, активности ферментов печени и, самое главное, от активности тимидинфосфориллазы в самой опухолевой ткани, которая может существенно варьировать. Совместное применение капецитабина с лучевой терапией или другими цитостатиками (например, доцетакселом) позволяет повысить противоопухолевую активность капецитабина за счет усиления активности ключевого фермента тимидинфосфориллазы [12–17].

Эффективность монотерапии капецитабином во 2-й линии лечения метастатического HER2-негативного РМЖ у

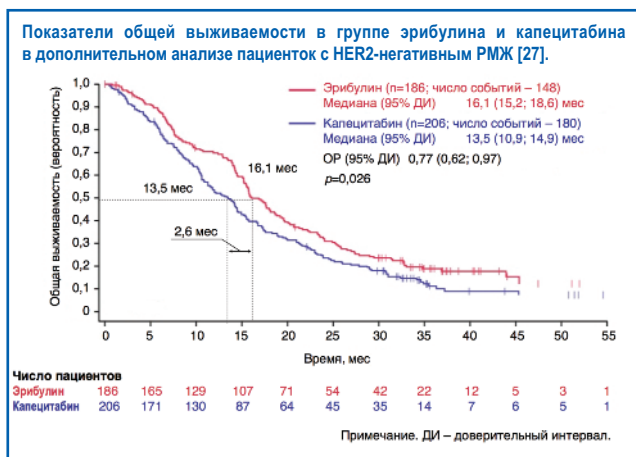
пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, представлена в нескольких нерандомизированных исследованиях последних лет (M.Giabert, 2011; J.Hong и соавт., 2015; I.Park и соавт., 2018). Результаты анализа говорят об умеренной эффективности препарата: уровень объективного ответа – 23–33%, медиана выживаемости без прогрессирования – не более 6 мес, медиана общей выживаемости – 18–24 мес. Однако не все пациентки имели хороший ответ опухоли на монотерапию капецитабином: время ответа на терапию превысило 12 мес при люминальном раке, в то время как у пациенток с тройным негативным РМЖ выживаемость без прогрессирования составила всего 2,5 мес, а риск дальнейшего прогрессирования был в 2 раза выше (отношение рисков – ОР 2,09, $p=0,015$) [18–20].

Аналогичные данные мы видим в исследовании T.Babacan и соавт. (2015 г.), в котором монотерапия капецитабином в качестве 1-й линии лечения получали 109 пациенток с метастатическим HER2-негативным РМЖ [21]. Авторами показано, что монотерапия капецитабином малоэффективна при тройном негативном РМЖ: уровень объективного ответа составил всего 16%, медиана выживаемости без прогрессирования – 4 мес, а медиана общей выживаемости – 21 мес. В противоположность этому, результаты лечения у пациенток с люминальными карциномами весьма обнадеживающие: уровень объективных ответов достиг 38%, медиана выживаемости без прогрессирования – 9 мес, а медиана общей выживаемости составила 33 мес; $p<0,01$ [21]. Таким образом, эффективность монотерапии капецитабином напрямую зависела от линии лечения и от биологического подтипа РМЖ; наибольший ответ имели пациентки с люминальными карциномами, в то время как при тройном негативном раке уровень ответа был достаточно низок, даже в случае использования препарата в качестве терапии 1 и 2-й линии терапии.

Роль эрибулина в лечении распространенного HER2-негативного РМЖ

Эрибулин – цитостатический агент, синтетический аналог галихондрина В, продемонстрировавший эффективность при антрациклин- и таксан-резистентном РМЖ. Препарат не обладает перекрестной резистентностью с таксанами и винкаалкалоидами и обладает уникальными механизмами противоопухолевой активности. С одной стороны, эрибулин является «концевым ядом» и обладает прямым цитотоксическим эффектом: присоединяясь к концам микротрубочек, препарат препятствует их росту и индуцирует формирование неактивных тубулиновых агрегатов, что приводит к необратимой остановке клеточного цикла в фазе G2-M и апоптозу [22–25]. Кроме того, эрибулин активен по отношению к bIII-тубулину (изоформе, экспрессируемой опухолевыми клонами, резистентными к таксанам). Важна роль эрибулина в индукции апоптоза, которая достигается путем фосфорилирования Bcl2, выделения цитохрома C, активизации каспаз 3 и 9-го типов, а также расщепления PARP. Экспериментальные исследования подтвердили, что эрибулин способствует ремоделированию сосудистого русла, благодаря чему системная химиотерапия становится более эффективной, а также существенно влияет на эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток, существенно снижая агрессивный потенциал опухоли. Таким образом, противоопухолевая активность эрибулина является многонаправленной, что потенциально позволяет достигать ответа даже при резистентном к другим режимам лечения РМЖ [22–25].

Эффективность монотерапии эрибулином при HER2-негативном метастатическом РМЖ у больных, предлеченных антрациклинами и таксанами, наглядно продемонстрирована в объединенном анализе двух крупных рандомизированных исследований 301 и 305 (X.Pivot, 2016) [26]. В анализ включены 1644 пациентки с предшествующей терапией антрациклинами и таксанами (≥ 1 линии терапии метастатического РМЖ); 946 пациенток получили химиотерапию эрибулином; 698 – другими цитостатиками (группа контроля). При сравнении результатов терапии в общей группе



был показан значимый выигрыш у пациенток, получивших лечение эрибулином, по сравнению с любой другой химиотерапией как в показателях выживаемости без прогрессирования (ОР 0,87, $p=0,017$), так и в общей выживаемости (ОР 0,85, $p=0,002$). Но наиболее значимые данные были получены при подгрупповом анализе; так, при терапии эрибулином снижение риска дальнейшего прогрессирования было весомо как для пациенток с люминальными карциномами (ОР 0,84, $p=0,031$), так и для больных тройным негативным раком (ОР 0,77, $p=0,028$). При сравнении показателей общей выживаемости было отмечено снижение риска смерти при терапии эрибулином при тройном негативном РМЖ на 28% (ОР 0,72, $p=0,006$), на 13% – при люминальных раках (ОР 0,87, $p=0,058$), на 25% – при HER2+ подтипе (ОР 0,75, $p=0,051$). Как итог, медиана общей выживаемости в группе эрибулина достигла 15,0 мес по сравнению с терапией другими цитостатиками (12,6 мес), $p<0,01$, а максимальный выигрыш в назначении эрибулина имели пациентки с HER2-негативным РМЖ (15,1мес vs 12,0 мес, $p<0,01$) и, особенно, больные с тройным негативным подтипом (12,4 мес vs 8,1 мес, $p<0,01$). Очень важно, что существенный выигрыш в назначении эрибулина имели пациентки с массивной опухолевой нагрузкой: с висцеральным поражением (ОР 0,87, $p=0,025$) и при мультиорганном метастазировании (ОР 0,79, $p=0,002$) [26].

Таким образом, эффективность эрибулина подтверждена в крупных рандомизированных исследованиях у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. Важно, что значимый выигрыш в назначении эрибулина в снижении риска дальнейшего прогрессирования и смерти имели все пациентки с HER2-негативным метастатическим РМЖ, включая и больных тройным негативным раком [26].

Сравнение эффективности и безопасности монотерапии капецитабином и эрибулином при HER2-негативном РМЖ

Капецитабин и эрибулин являются цитостатиками, рекомендуемыми для 2-й и последующих линий химиотерапии HER2-негативного РМЖ; онкологов привлекает эффективность препаратов в монотерапии, благоприятный профиль безопасности лечения и отсутствие кумулятивной токсичности, что позволяет проводить лечение длительное время [6, 7, 23]. Поэтому весьма интересны результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности монотерапии капецитабином и эрибулином у пациенток с метастатическим РМЖ.

В открытое исследование III фазы 301 (NCT00337103) по сравнению эффективности терапии эрибулином или капецитабином были включены 1102 пациентки с метастатическим РМЖ, получившие 3 и менее линий предшествующей химиотерапии; рандомизация в группы 1:1 [27]. Первая группа получала монотерапию эрибулином в дозе 1,4 мг/м² в 1 и 8-й дни, каждые 3 нед; 2-я группа получала монотерапию капецитабином в дозе 1250 мг/м² в 1–14-й дни 21-дневного цикла. При первичном анализе различия в группах не до-

стигли статистической значимости: медиана общей выживаемости составила 15,9 мес (группа эрибулина) vs 14,5 мес (группа капецитабина), $p=0,056$, медиана выживаемости без прогрессирования – 4,1 мес vs 4,2 мес соответственно, $p=0,30$.

Однако при первичном анализе не учитывалось, что в исследовании 15% пациенток имели HER2+ подтип заболевания, при котором очень важно наличие анти-HER2-терапии. По дизайну исследования на момент проведения лечения эрибулином или капецитабином пациентки не получали анти-HER2-терапию, но они могли ее получать до включения в исследование и, кроме того, после дальнейшего прогрессирования.

Поэтому при проведении подгруппового анализа были включены только пациентки с HER2-негативным РМЖ, получавшие эрибулин или капецитабин во 2-й линии терапии метастатического РМЖ, 392 больные, терапию эрибулином получили 186 женщин, терапию капецитабином – 206 пациенток. Очень важно, что доля пациенток с тройным негативным раком была идентична в анализируемых группах: 39,2% – в группе эрибулина и 35% – в группе капецитабина [27].

При сравнении результатов лечения пациенток с HER2-негативным РМЖ были отмечены идентичный уровень объективных ответов в группе эрибулина и капецитабина (9,7% vs 8,7%, $p=0,86$) и сходные показатели медианы выживаемости без прогрессирования (4,2 мес vs 4,0 мес соответственно, $p=0,192$).

Результаты подгрупповых анализов с точки зрения доказательной медицины нельзя приравнять к первичному анализу. Однако подгрупповой анализ дает возможность выделить группы пациенток, получающих большее преимущество от терапии. Так, показатели общей выживаемости были зачимо выше у пациенток из группы эрибулина: медиана общей выживаемости достигла 16,1 мес, в то время как у пациенток, получивших лечение капецитабином, составила 13,5 мес, риск смерти при HER2-негативном РМЖ снизился на 23% (ОР 0,77, $p<0,05$); см. рисунок [27].

Профиль безопасности терапии в группах эрибулина и капецитабина был предсказуем и соответствовал предшествующим исследованиям. Однако нежелательные явления в группах существенно различались; так, у пациенток, получающих лечение эрибулином, наиболее часто были отмечены нейтропения (53,3%), алоpecia (34,8%), лейкопения (31,0%), периферическая нейропатия (23,9%) и анемия (21,2%); причем нейтропения 3 и 4-й степени была отмечена у 43,5% пациенток. У больных, получающих лечение капецитабином, превалировали ладонно-подошвенный синдром (48,3%), диарея (24,9%), тошнота (21%), анемия (19,5%) и рвота (19%). Таким образом, терапия капецитабином сопровождалась ухудшением качества жизни (развитием тошноты, рвоты и диареи) у каждой 4-й пациентки, что не было отмечено в группе больных, получивших лечение эрибулином [27].

Резюмируя данный сравнительный анализ, хочется отметить, что и капецитабин, и эрибулин являются активными цитостатическими агентами для лечения распространенного HER2-негативного РМЖ. Имея уникальные механизмы развития противоопухолевого ответа, препараты показали свою эффективность у больных, предлеченных антрациклинами и таксанами. Однако результаты исследований показали зависимость эффективности капецитабина от линии лечения и от биологического подтипа опухоли; наибольший ответ от применения капецитабина имели пациентки с люминальными карциномами, в то время как при тройном негативном РМЖ уровень ответа был достаточно низок, даже в случае использования препарата в качестве терапии 1 и 2-й линии. В противоположность этому, для эрибулина характерна высокая эффективность при различных биологических подтипах заболевания, включая и тройной негативный рак, во 2-й и последующих линиях терапии. Прямой сравнительный анализ оценки эффективности лечения метастатического HER2-негативного РМЖ показал преимущество эрибулина над капецитабином с существенным снижением риска смерти (на 23%) для всех больных; кроме того, терапия эрибулином позволила сохранить высокое качество жизни на протяжении всего лечения.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература/References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014; 64 (1): 9–29.
2. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 16 (4): 10–20. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). *Journal of Modern Oncology*. 2014; 16 (4): 10–20. [in Russian]
3. Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2018; 95: 93–101. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.013
4. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96:17–24.
5. Prat A, Adamo B, Cheang MC et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013; 18 (2): 123–33.
6. Ngan RKC. Management of hormone-receptor positive human epidermal receptor 2 negative advanced or metastatic breast cancers. *Ann Transl Med* 2018; 6 (14): 284. DOI: 10.21037/atm.2018.06.11
7. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (5S): 605–10. DOI: 10.6004/jncn.2018.0043
8. Hayashida T, Jimo H, Mori K et al. Phase II trial of eribulin mesylate as a first- or second-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single-arm trial. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 701. DOI: 10.1186/s12885-018-4628-7
9. Iizumi S, Shimomura A, Shimoi T et al. Efficacy of capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with or without prior treatment with fluoropyrimidine: a retrospective study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018. DOI: 10.1007/s00280-018-3617-5
10. Montagna E, Bagnardi V, Canello G et al. Metronomic Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase II Trial. *Breast Care (Basel)* 2018; 13 (3): 177–81. DOI: 10.1159/000487630
11. Egger SJ, Willson ML, Morgan J. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 23 (6): CD003374. DOI: 10.1002/14651858.CD003374.pub4
12. Stein J, Mann J. Specialty pharmacy services for patients receiving oral medications for solid tumors. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (11): 775–96. DOI: 10.2146/ajhp150863
13. Поддубная И.В., Колядина И.В. Эффективная терапия рака молочной железы препаратами для перорального приема. *Современная онкология*. 2009. 11 (3): 36–8. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV. Effektivnaya terapiya raka molochnoi zhelezy preparatami dlia peroral'nogo priema. *Journal of Modern Oncology*. 2009. 11 (3): 36–8. [in Russian]
14. Li YS, Yang Q, Qi M et al. Evaluation of the clinical benefits of adjuvant capecitabine monotherapy in elderly women with breast cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol* 2017; 7 (4): 661–6. DOI: 10.3892/mco.2017.1351
15. Поддубная И.В., Колядина И.В., Макаренко Н.П. Сборник клинических случаев длительного применения препарата кселода. Под ред. И.В.Поддубной. М., 2012. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV, Makarenko NP. Sbornik klinicheskikh sluchaev dlitel'nogo primeneniia preparata kseloda. Pod red. IV.Poddubnoi. М., 2012. [in Russian]
16. Колядина И.В., Поддубная И.В. Капецитабин в адъювантной терапии рака молочной железы. *Современная онкология*. 2010; 12 (3): 23–7. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Kapetsitabin v ad'iuvantnoi terapii raka molochnoi zhelezy. *Journal of Modern Oncology*. 2010; 12 (3): 23–7. [in Russian]
17. Инструкция по препарату Капецитабин. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2696.htm / Инструкция по препарату Капецитабин. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2696.htm [in Russian]
18. Hong JY, Park YH, Choi MK. Characterization of Durable Responder for Capecitabine Monotherapy in Patients With Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; 15 (5): e287–92. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.04.004
19. Gilbert M, Bertucci F, Esterni B et al. Capecitabine after anthracycline and taxane exposure in HER2-negative metastatic breast cancer patients: response, survival and prognostic factors. *Anticancer Res* 2011; 31 (3): 1079–86.
20. Park IH, Im SA, Jung KH et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Res Treat* 2018. DOI: 10.4143/crt.2017.562. *Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01)*.
21. Babacan T et al. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. *Tumori* 2015; 101 (4): 418–23.
22. McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (9): 745–55. DOI: 10.2146/ajhp110237
23. Aseyev O, Ribeiro JM, Cardoso F. Review on the clinical use of eribulin mesylate for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (4): 589–600. DOI: 10.1517/14656566.2016.1146683
24. O'Shaughnessy J, McIntyre K, Schwartzberg L et al. Impact of prior anti-tyrosine kinase or taxane use on eribulin effectiveness as first-line treatment for metastatic breast cancer: results from two phase 2, multicenter, single-arm studies. *Springerplus* 2015; 4: 532. DOI: 10.1186/s40064-015-1322-y
25. Электронный ресурс. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/21/6615> / Elektronnyi resurs. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/21/6615> [in Russian]
26. Pivot X. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1525–31. DOI:10.1093/annonc/mdw203
27. Pivot X, Im SA, Guo M et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4

Сведения об авторах

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательского центра, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО