

# Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России

Л.В.Болотина<sup>✉1</sup>, Л.В.Манзюк<sup>2</sup>, В.А.Горбунова<sup>2</sup>, Е.И.Коваленко<sup>2</sup>, Г.З.Мухаметшина<sup>3</sup>, А.И.Хасанова<sup>3</sup>, Л.Ю.Владимирова<sup>4</sup>, И.С.Миташок<sup>4</sup>, Е.П.Прокофьева<sup>5</sup>, И.В.Евстигнеева<sup>6</sup>, И.И.Андреяшкина<sup>7</sup>, Н.А.Абрамова<sup>4</sup>, И.Л.Попова<sup>4</sup>, Е.В.Карабина<sup>8</sup>, А.А.Тетерич<sup>9</sup>, Е.А.Гайсина<sup>10</sup>, В.А.Чубенко<sup>11</sup>, С.В.Лимарева<sup>2</sup>, Н.М.Тихановская<sup>4</sup>, А.Э.Сторожакова<sup>4</sup>, Н.Ю.Саманева<sup>4</sup>, Я.В.Светицкая<sup>4</sup>, Т.А.Снежко<sup>4</sup>, Е.А.Калабанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена ФГБУ Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

<sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России; 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан. 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29;

<sup>4</sup>ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России. 344000, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63;

<sup>5</sup>ГБУЗ Областной онкологический диспансер. 440002, Россия, Пенза, пр-т Строителей, д. 37А;

<sup>6</sup>ГБУЗ ТО Тверской областной клинический онкологический диспансер. 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37;

<sup>7</sup>ГУЗ Областной онкологический диспансер №2. 410053, Россия, Саратов, Смирновское ущелье, д. 1;

<sup>8</sup>ГУЗ Тульский областной онкологический диспансер. 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201а;

<sup>9</sup>ОГБУЗ Белгородский онкологический диспансер. 308010, Россия, Белгород, ул. Куйбышева, д. 1;

<sup>10</sup>ГАУЗ ТО МКМЦ Медицинский город. 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32;

<sup>11</sup>ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический). 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

В статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в реальной клинической практике онкологических учреждений Российской Федерации при метастатическом раке молочной железы. Проанализирована эффективность препарата при различных подтипах опухолей, выделены группы больных в зависимости от локализации метастазов, у которых эрибулин оказался максимально эффективным. Описаны токсические реакции, а также оценена возможность комбинации препарата с другими противоопухолевыми средствами.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, эрибулин.

<sup>✉</sup>lbolotina@yandex.ru

**Для цитирования:** Болотина Л.В., Манзюк Л.В., Горбунова В.А. и др. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 27–32.

## The results of the first retrospective data analysis of eribulin application in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice in Russia

L.V.Bolotina<sup>✉1</sup>, L.V.Manziuk<sup>2</sup>, V.A.Gorbunova<sup>2</sup>, E.I.Kovalenko<sup>2</sup>, G.Z.Mukhametshina<sup>3</sup>, A.I.Khasanova<sup>3</sup>, L.Yu.Vladimirova<sup>4</sup>, I.S.Mitashok<sup>4</sup>, E.P.Prokofyeva<sup>5</sup>, I.V.Evstigneeva<sup>6</sup>, I.I.Andreyashkina<sup>7</sup>, N.A.Abramova<sup>4</sup>, I.L.Popova<sup>4</sup>, E.V.Karabina<sup>7</sup>, A.A.Teterich<sup>8</sup>, E.A.Gaysina<sup>9</sup>, V.A.Chubenko<sup>10</sup>, S.V.Limareva<sup>2</sup>, N.M.Tikhanovskaya<sup>4</sup>, A.E.Storozhakova<sup>4</sup>, N.Yu.Samaneva<sup>4</sup>, Ya.V.Svetitskaya<sup>4</sup>, T.A.Snezhko<sup>4</sup>, E.A.Kalabanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 3;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>Tatarstan Regional Clinical Cancer Center. 420029, Russian Federation, Kazan, ul. Sibirskii trakt, d. 29;

<sup>4</sup>Rostov Research Institute of Oncology. 344000, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. 14-ia Liniia, d. 63;

<sup>5</sup>SFHI Penza Regional Oncology Dispensary. 440002, Russian Federation, Penza, pr-t Stroiteley, d. 37A;

<sup>6</sup>Tver Regional Clinical Oncology Dispensary. 170008, Russian Federation, Tver, ul. 15 let Oktiabria, d. 57/37;

<sup>7</sup>Saratov Regional Oncology Dispensary No.2.; 410053, Russian Federation, Saratov, Smirnovskoe ushchelye, d. 1;

<sup>8</sup>Tula Regional Oncology Dispensary. 300040, Russian Federation, Tula, ul. Plehanova, d. 201a;

<sup>9</sup>Belgorod Regional Oncology Dispensary. 308010, Russian Federation, Belgorod, ul. Kuibysheva, d. 1;

<sup>10</sup>State Autonomous institution of public Health «Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical Town». 625041, Russian Federation, Tiumen, ul. Barnaul'skaia, d. 32

<sup>11</sup>SFHI St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic). 197758, Russian Federation, St. Petersburg, pos. Pesochnyj, Leningradskaja ul., d. 68A

The article shows the experience of eribulin application in actual clinical practice in Oncology institutions of the Russian Federation concerning metastatic breast cancer. We have analyzed the efficacy of the drug in case of different subtypes of the tumor and have chosen patients, depending on the location of metastases and with proven maximum efficacy of eribulin. We have shown the side reactions and the possibility of application of eribulin in combination with other antineoplastic agents.

**Key words:** metastatic breast cancer, eribulin.

<sup>✉</sup>bolotina@yandex.ru

**For citation:** Bolotina L.V., Manziuk L.V., Gorbunova V.A. et al. The results of the first retrospective data analysis of eribulin application in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 27–32.

Несмотря на очевидные успехи в терапии рака молочной железы (РМЖ), связанные с выделением различных подтипов опухоли и разработкой новых лекарственных средств для лечения каждого из них, метастатический процесс все также остается неизлечимым заболеванием. Основными задачами 1-й и последующих линий терапии распространенного РМЖ остаются увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества за счет купирования симптомов заболевания. Выбор варианта лекарственной терапии как 1-й, так и последующих линий базируется на двух главных составляющих – биологическом подтипе опухоли и наличии клинической симптоматики, связанной с нарушением функции пораженных метастазами органов. Наибольший выбор лекарственных средств представлен для гормонопозитивных опухолей, для которых существует возможность достаточно длительной последовательной гормонотерапии с возможным добавлением препаратов, нацеленных на определенные молекулярные мишени (mTOR, CDK 4/6). После 3 линий гормональной терапии или в случае симптомного течения процесса для данной группы опухолей с успехом могут применяться и различные цитостатики. Существенным образом расширился и спектр препаратов, высокоактивных при HER2-позитивном РМЖ, применение которых кардинальным образом изменило прогноз при этой неблагоприятной форме опухоли. И лишь тройной негативный подтип РМЖ ограничивает лечебные возможности использованием химиопрепаратов, число которых оставалось практически неизменным на протяжении многих лет.

Важным событием последних 5 лет стало внедрение в практику лечения метастатического РМЖ препарата Халавен (эрибулин), который подавляет рост микротрубочек митотического веретена, приводя к образованию неактивных конгломератов и останавливая рост клетки в фазе митоза [1, 2]. Наряду с антимитотическим действием эрибулин оказывает немитотическое влияние на биологию опухоли. В исследовании *in vitro* данные эффекты характеризовались ремоделированием сосудистой сети опухоли, что приводило к устранению гипоксии ее центра и обратному развитию эпителиально-мезенхимального перехода, что, в свою очередь, приводило к снижению способности опухоли к миграции и инвазии, а также к усилению эффектов применяемых впоследствии цитостатиков, в частности капецитабина [1, 3, 4].

Согласно стандартам ASCO (Американского общества клинической онкологии) и последним рекомендациям ABC-3 (3-й Международной консенсусной конференции по распространенному раку молочной железы) при выборе 1-й линии терапии распространенного РМЖ необходимо оценить возможности использования антрациклинов и таксанов. Вариантами следующей линии терапии при метастатическом процессе может быть достаточно широкий перечень цитостатиков, однако общепринятых рекомендаций

по выбору того или иного препарата в данных условиях не существует [5, 6]. Тем не менее предпочтительной является монотерапия эрибулином, капецитабином или винорелбином. Дополнительный выбор включает гемцитабин, производные платины, таксаны или липосомальный доксорубин [5, 6]. Авторами данных рекомендаций предлагается осуществлять выбор индивидуально, принимая в расчет профиль токсичности, предыдущее лечение, предпочтения пациентки. Однако определенные сложности такого выбора связаны с отсутствием сравнительных рандомизированных исследований для большинства цитостатиков, используемых в 3 и более линиях терапии.

В этой связи обнадеживающими представляются результаты исследования EMBRACE (305), в котором была оценена эффективность и безопасность эрибулина у 508 пациенток с местно-распространенным или метастатическим РМЖ (резистентные к таксанам – 81%, резистентные к антрациклинам – 58%) [7]. Уникальность данного исследования заключалась в том, что в группу сравнения вошли 254 пациентки, которые получали терапию по выбору врача, первичной конечной точкой была выбрана общая выживаемость (ОВ). Наиболее часто в группе сравнения назначались винорелбин, гемцитабин и капецитабин. В отношении медианы общей продолжительности жизни как основной первичной цели было зарегистрировано преимущество при использовании эрибулина (13,2 мес по сравнению с 10,5 мес в группе терапии по выбору врача; относительный риск – ОР 0,81;  $p=0,01$ ). С учетом неизлечимости метастатического РМЖ, существенную роль играет безопасность проводимого лечения. Число нежелательных явлений, в том числе потребовавших прекращения терапии или редукции дозы, оказалось абсолютно одинаковым в обеих группах. В группе эрибулина наиболее часто регистрировалась нейтропения ( $G_3$  – 57%), при этом фебрильная нейтропения отмечена лишь в 4,6% [7]. Дополнительным привлекательным моментом является удобство применения препарата – короткая инфузия 2–5 мин, не требующая предварительной премедикации [1].

Часто химиотерапевты отдают предпочтение капецитабину при невозможности применения таксанов и антрациклинов. В настоящее время доступны результаты еще одного открытого рандомизированного исследования III фазы (301) по сравнению эффективности и безопасности эрибулина и капецитабина у пациенток с местно-распространенным и метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение антрациклинами и таксанами [8]. Данное исследование отличалось от проведенного ранее 305 тем, что цитостатики назначались в более ранних линиях лечения: в 1 или 2-й. Это позволило в 2014 г. внести изменения в инструкцию по применению эрибулина и включить его во 2-ю линию химиотерапии распространенного РМЖ.

Основными конечными точками в исследовании 301 были ОВ и выживаемость без прогрессирования. В результате проведенного анализа не было выявлено достоверной

**Таблица 1. Возраст больных и характеристики опухолевого процесса (n=74)**

Параметр	Значение
Медиана возраста (диапазон)	53 (25–71)
Статус по шкале ECOG 0, n (%)	16 (22)
Статус по шкале ECOG 1, n (%)	48 (65)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	9 (12)
Статус по шкале ECOG 3, n (%)	1 (1)
ER+ и/или PR+, HER2- (люминальный A), n (%)	3 (4)
ER+ и/или PR+, HER2- (люминальный B), n (%)	14 (19)
ER+ и/или PR+, HER2+ (люминальный B, HER2+), n (%)	8 (11)
ER- PR-, HER2+ (нелюминальный, HER2+), n (%)	8 (11)
ER-, PR-, HER2-, n (%)	24 (32)
Люминальный, с неизвестным статусом Ki-67	12 (16)
Неизвестный статус HER2, n (%)	5 (7)
Медиана числа зон поражения	2 (1–6)
Более 2 метастатических очагов, n (%)	51 (69)
Висцеральные метастазы, n (%)	56 (76)

**Таблица 2. Предшествующие режимы ХТ (n=74)**

Параметр	Значение
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон)	2 (0–8)
<i>Предшествующая ХТ</i>	
Антрациклины, таксаны, n (%)	63 (85*)
Только таксаны, n (%)	3 (4)
Только антрациклины, n (%)	3 (4)
Капецитабин, n (%)	33 (44)
*Эрибулин показан пациенткам: с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациенток, которым не могли назначаться данные препараты.	

**Таблица 3. Нежелательные явления при терапии эрибулином (n=74)**

Нежелательное явление	Абс.	%
Астения/утомляемость	2	2,7
Лейкопения	27	36,5
Нейтропения, все степени	27	36,5
Нейтропения 3–4-й степени	11	14,9
Тромбоцитопения	1	1,4
Периферическая нейропатия	6	8,1
Пирексия	3	4,1
Стоматит	4	5,4

разницы в отношении ОВ (медиана 15,9 и 14,5 мес соответственно; ОР 0,88;  $p=0,056$ ); выживаемости без прогрессирования (медиана 4,1 и 4,2 мес соответственно; ОР 1,08;  $p=0,30$ ), а также частоты объективных ответов (11,0% для эрибулина и 11,5% – капецитабина). Качество жизни в период наблюдения в обеих группах было сходным. Оба препарата имели управляемые профили токсичности, и большинство нежелательных явлений относилось к степени 1 или 2. В заключение авторами был сделан вывод об отсутствии преимущества какого-либо из препаратов в лечении больных распространенным РМЖ. Однако изначально запланированный подгрупповой анализ в рамках данного исследования проделан не был, что у отдельных подгрупп пациенток, получающих эрибулин, разница в ОВ была достоверно выше по сравнению с капецитабином. До-

стоверная разница в увеличении ОВ в группе эрибулина на 2,4 мес была получена у пациенток с HER2-негативной формой РМЖ (15,9 и 13,5 мес соответственно;  $p=0,030$ ) и на 3,9 мес при ER-негативном РМЖ (14,4 и 10,5 мес соответственно;  $p=0,0162$ ). Максимальное различие в ОВ на 5 мес было зафиксировано у пациенток с трижды негативным РМЖ (14,4 мес в группе эрибулина и 9,4 мес в группе капецитабина;  $p=0,0062$ ) [9]. Также при наличии невисцеральных метастазов показатель ОВ при применении эрибулина оказался равным 27,8 мес в сравнении с 18,3 мес при использовании капецитабина ( $p<0,05$ ). Кроме того, при поражении метастазами более двух органов лучшие результаты получены при назначении эрибулина (14,8 и 11,5 мес соответственно).

Помимо данных исследований 305 и 301 в настоящее время доступны результаты их объединенного анализа. Из 1864 пациенток, которые участвовали в двух исследованиях, 1644 получили ХТ после 1-й линии по поводу распространенного заболевания. В объединенном анализе особое внимание было уделено выделению подгрупп пациенток, получающих наибольшую пользу от применения эрибулина. Достоверная разница в увеличении ОВ при применении эрибулина отмечалась во всей популяции больных, а также в подгруппе трижды негативного РМЖ (различия составили 4,3 мес) и HER2-негативного РМЖ (различия составили 3,1 мес) [10].

Таким образом, в клинической практике появился активный цитостатик для терапии метастатического РМЖ, обладающий новым механизмом действия, с доказанной эффективностью после антрациклинов и таксанов, с благоприятным профилем токсичности, удобный и простой в применении.

Помимо данных международных исследований особую ценность имеют результаты, полученные в реальной клинической практике в рамках конкретной страны.

Нами был проведен ретроспективный анализ применения эрибулина в клинической практике, в котором приняло участие 22 лечебных учреждения разных регионов России. В данный анализ включались пациентки с морфологически верифицированным распространенным РМЖ, получившие в условиях реальной клинической практики минимум два курса эрибулина. Сбор данных проводился авторами с июля 2013 по февраль 2016 г. и включил 74 пациентки, наблюдаемых как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах. Основной целью анализа являлся сбор результатов об эффективности эрибулина у данных больных с достижением клинического ответа (полная регрессия – ПР + частичная регрессия – ЧР + стабилизация). Характеристики больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, более 1/2 больных, включенных в анализ данных, имели обширное метастатическое поражение с наличием висцеральных метастазов, практически у 70% из них метастазы локализовались в двух и более органах, 76% пациенток имели висцеральные метастазы. При анализе табл. 1 обращает на себя внимание, что у каждой 3-й больной зарегистрирован тройной негативный фенотип опухоли. Вероятно, такое распределение связано с тем, что врачи в реальных условиях стремятся назначать новые эффективные препараты той категории пациенток, опции для лечения которых крайне ограничены.

Необходимо отметить, что все больные, имевшие гиперэкспрессию HER2 по результатам иммуногистохимии или амплификацию гена, которая выявлена FISH-исследованием, в дополнение к эрибулину получали трастузумаб. Пациентки с метастатическим поражением костей получали стандартную терапию остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносумаб).

Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что 85% больных, включенных в анализ, ранее получали терапию таксанами и антрациклинами, а 1/2 пациенток – дополнительно капецитабин. Эти данные полностью соответствуют общемировой практике, когда препарат был зарегистрирован для применения в 3-й и последующих линиях терапии [11, 12].



Во всех центрах лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме, препарат назначался в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в виде 2–5-минутной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла. Шести (8,1%) больным потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м<sup>2</sup> в связи с развившейся гематологической токсичностью (табл. 3). Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения лечения или отсутствие препарата. Оценка эффективности во всех центрах в рамках клинической практики проводилась после каждых двух курсов лечения согласно критериям RECIST [13].

Всего в наблюдательную программу были включены 74 пациентки, за период с июля 2013 по февраль 2016 г. было проведено 227 курсов терапии эрибулином. Среднее число циклов, полученных больными, составило 5 (1–14).

В результате проведенного анализа были получены следующие результаты: у 3 (4%) больных был зарегистрирован полный ответ на терапию эрибулином. Частота ЧР составила 30%, и дополнительно у 16% человек удалось достичь стабилизации процесса более 23 нед (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности препарата, так как более 1/2 больных имели висцеральные метастазы и большинство из них (81%) получали препарат в качестве 3-й и последующих линий терапии метастатического процесса. Несмотря на то, что медиана времени до прогрессирования – ВДП (время от начала терапии эрибулином до прогрессирования заболевания или смерти больной) в среднем составила 16 нед, были отмечены случаи длительной стабилизации, в частности 14 мес. Наиболее часто полные и частичные ответы регистрировались при метастатическом поражении печени и легких, в том числе отмечен полный ответ на лечение.

При анализе активности препарата в зависимости от объема ранее проведенного лечения можно заметить, что в отдельных случаях препарат оказывался эффективным в 5, 6, 7 и даже 8-й линиях терапии метастатического заболевания. Тем не менее, согласно данным, полученным в исследовании EMBRACE, достижение наибольшей эффективности эрибулина в виде увеличения ОВ наблюдается при более раннем его назначении (в популяции больных, получивших менее 3 линий ХТ, медиана ОВ составила 13,3 мес против 11,7 мес у пациенток, получивших более 3 линий ХТ) [14]. Это доказывает необходимость применения препарата на более ранних этапах лечения.

Анализируя соотношение достигнутого ответа с биологическим подтипом РМЖ, можно зафиксировать, что наиболее часто общий ответ в виде ПР и ЧР регистрировался при тройном негативном и люминальном HER2-негативном подтипах, что также соответствует данным, полученным в рамках международных исследований эрибулина (табл. 5).

На момент проведения анализа эрибулин продолжали получать 16 больных. Основной причиной отмены эрибулина послужило прогрессирование заболевания. Другими причинами отмены препарата были нежелательные явления, отказ от продолжения терапии, а также отсутствие препарата в клинике, что отражает ситуацию в реальной клинической практике (табл. 6).

Оценивая спектр токсических реакций, можно отметить, что у 1/3 пациенток не было зафиксировано никаких негативных проявлений. Среди возникших реакций наиболее часто встречались лейкопения, нейтропения и нейропатия (см. табл. 3).

Как видно из табл. 3, 6, общее число нежелательных явлений оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен, что дает возможность при необходимости комбинировать эрибулин с другими противоопухолевыми средствами. В об-

**Таблица 4. Оценка эффективности терапии эрибулином (n=74)**

Параметр	Значение
ПР, n (%)	3 (4)
ЧР, n (%)	22 (29,7)
Стабилизация, n (%)	36 (48,7)
Прогрессирование, n (%)	11 (14,9)
Не оценены, n (%)	2 (2,7)
Стабилизация более 23 нед, n (%)	12 (16,2)
Общий ответ, n (%)	25 (33,8)
Клинический ответ более 6 мес, n (%)	37 (50)
Медиана ВДП, нед	16 (2–56)

**Таблица 5. Частота общего ответа при терапии эрибулином при различных биологических подтипах РМЖ**

Биологический подтип РМЖ	Общий ответ (ПР/ЧР), n
Тройной негативный	11
Люминальный HER2-негативный	9
Нелюминальный HER2-позитивный	3
Люминальный HER2-позитивный	2

**Таблица 6. Причины отмены терапии эрибулином (n=58)**

Параметр	Значение	
	абс.	%
Прогрессирование заболевания	49	84,5
Нежелательные явления	4	6,9
Отсутствие препарата	5	8,6

новленной инструкции по применению этого препарата появилась информация о полученных в результате исследований II фазы данных по применению эрибулина в комбинации с трастузумабом и капецитабином. Профиль безопасности данных комбинаций соответствует известному профилю безопасности каждого из указанных препаратов в отдельности [1, 15, 16].

Таким образом, опираясь на полученный анализ данных по применению эрибулина в реальной клинической практике, можно констатировать, что клиническая эффективность препарата при его использовании у пациенток с метастатическим РМЖ оказалась даже несколько выше результатов, полученных в регистрационных исследованиях, и составила 50%. Обращает на себя внимание тот факт, что существует подгруппа больных, у которых удается достичь ответа на терапию даже в поздних линиях метастатического РМЖ (более 3-й), а также длительного сохранения этого ответа. В рамках проведенного анализа наиболее эффективным эрибулин оказался у больных с тройным и HER2-негативным биологическим подтипом опухоли, что согласуется с данными международных многоцентровых рандомизированных исследований препарата. Спектр побочных реакций полностью соответствовал данным, полученным в ходе международных рандомизированных исследований, а частота их была существенно ниже. Эрибулин продемонстрировал безопасный и прогнозируемый профиль токсичности, что позволяет его использовать в амбулаторных условиях и при необходимости комбинировать с другими противоопухолевыми средствами.

**Литература/References**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 28.07.2016). / Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (RU LP-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 28.07.2016). [in Russian]
2. Towle MJ, Salvato KA, Wels BF et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res* 2011; 71 (2): 496–505.

3. Funabasbi et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014; 105 (10): 1334–42.
4. Ueda S, Saeki T, Takeuchi H et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. *Br J Cancer* 2016.
5. Partridge AH et al. *Chemo- and Targeted Therapy for Women with HER2 Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer*. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3307–29.
6. *Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference*; 5–7 November 2015: Lisbon, Portugal.
7. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D 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; 377 (9769): 914–23.
8. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 594–601.
9. Twelves C, Awada A, Cortes J et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic Clin Res* 2016; 10: 77–84.
10. Pivot X, Marm  F, Koengsberg R et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27: 1525–31.
11. Fornier MN. Approved agents for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2011; 38 (Suppl. 2): S3–S10.
12. Cortes J, Vabdat L, Blum JL et al. Phase II study of the balichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3922–8.
13. Van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010; 20 (6): 1456–67.
14. Blum JL, Twelves CJ, Dutcus C et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the Phase III EMBRACE study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–12, 2010; San Antonio, TX, USA. P6–13–01.
15. Twelves C et al. Efficacy and safety of eribulin in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer: an open-label, phase 2 dose-confirmation study. Presented at SABCS 2014. Abstract. P3–13–04.
16. Wilkes S, Puballa S, O'Shaughnessy J et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: 405–12.

#### Сведения об авторах

**Болотина Лариса Владимировна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена ФГБУ НМИРЦ. E-mail: lbolotina@yandex.ru  
**Манзюк Людмила Валентиновна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием изучения новых противоопухолевых препаратов ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина  
**Горбунова Вера Андреевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина  
**Коваленко Елена Игоревна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния изучения новых противоопухолевых препаратов ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина  
**Мухаметшина Гузель Зиннуровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РК ОД  
**Хасанова Альфия Ирековна** – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №1 ГАУЗ РК ОД  
**Владимирова Любовь Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ  
**Миташок Ирина Степановна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ  
**Прокофьева Елена Павловна** – зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ООД  
**Евстигнеева Ирина Владимировна** – зав. диспансерным отд-нием ГБУЗ ТО ТОКОД  
**Андрейшкина Ирина Ивановна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГУЗ ООД №2  
**Абрамова Наталья Александровна** – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ  
**Попова Ирина Леонидовна** – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ  
**Карабина Елена Владимировна** – зав. химиотерапевтическим отд-нием ГУЗ ТООД  
**Тетерич Антонина Анатольевна** – зав. дневным стационаром ОГБУЗ БОД  
**Гайсина Елена Александровна** – зам. глав. врача по терапии ГАУЗ ТО МКМЦ Медицинский город  
**Чубенко Вячеслав Андреевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о)  
**Лимарева Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина  
**Тихановская Наталья Михайловна** – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ  
**Сторожакова Анна Эдуардовна** – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ  
**Саманева Наталья Юрьевна** – врач-химиотерапевт отд-ния №2 противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ  
**Светицкая Яна Владимировна** – врач-химиотерапевт отд-ния №2 противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ  
**Снежко Татьяна Александровна** – врач-химиотерапевт отд-ния №2 противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ  
**Калабанова Елена Александровна** – врач-химиотерапевт отд-ния №2 противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

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