

# Эрибулин в лечении антрациклин-таксан-резистентного рака молочной железы: большой шаг вперед на пути к решению проблемы

Е.В.Артамонова<sup>✉</sup>

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

<sup>✉</sup>artamonovae@mail.ru

В статье показана роль и значимость эрибулина в лечении антрациклин-таксан-резистентного рака молочной железы, подробно описан механизм действия эрибулина, представлены результаты рандомизированных исследований III фазы по эффективности препарата в терапии рака молочной железы и сарком мягких тканей, данные реальной клинической практики и исследований эрибулина в различных комбинациях.

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

**Для цитирования:** Артамонова Е.В. Эрибулин в лечении антрациклин-таксан-резистентного рака молочной железы: большой шаг вперед на пути к решению проблемы. Современная Онкология. 2017; 19 (3): 25–34.

## Review

### Eribulin for the treatment of anthracycline- and taxane-resistant breast cancer: a big step forward towards problem solving

Е.В.Артамонова<sup>✉</sup>

N.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

<sup>✉</sup>artamonovae@mail.ru

The article shows the role and significance of eribulin in the treatment of anthracycline- and taxane-resistant breast cancer, describes the mechanism of action of eribulin and represents the results of a phase III randomized study of the efficacy of the drug in the treatment of breast cancer and soft tissue sarcomas. The article deals with the data of the real clinical practice and the studies of eribulin in different combinations.

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

**For citation:** Artamonova E.V. Eribulin for the treatment of anthracycline- and taxane-resistant breast cancer: a big step forward towards problem solving. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 25–34.

Основной целью лечения больных с диссеминированными злокачественными опухолями, включая и метастатический рак молочной железы (мРМЖ), является увеличение продолжительности жизни при сохранении (улучшении) ее качества. Однако с позиций современной доказательной медицины большинство из имеющихся в наличии практически доступных вариантов выбора терапии антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ *не имеет убедительных доказательств их полезности с точки зрения увеличения общей выживаемости (ОВ)*. Эрибулин является первым на сегодняшний день препаратом, который в рандомизированном исследовании III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни пациенток этой подгруппы. Такой результат, возможно, во многом обусловлен уникальным механизмом действия препарата, который, как показали недавние доклинические исследования, является не только классическим цитостатиком, блокирующим митоз, но и обладает целым рядом немитотических эффектов, что позволяет предположить наличие изменений биологии самой опухоли.

#### Механизм действия эрибулина

##### Классический антимитотический механизм действия

Эрибулин представляет собой первый цитостатик из нового класса галихондринов, которые относятся к группе антимикротрубочковых агентов. В эту группу входят также винкаалкалоиды, винорелбин, таксаны и эпотилоны. Основ-

ным механизмом действия эрибулина является остановка митоза за счет торможения фазы роста микротрубочек с формированием тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. В результате нарушается формирование митотических веретен, возникает блокада клеточного цикла в фазах G2/M с последующим апоптозом опухолевой клетки. При этом механизм действия эрибулина отличается от других антимикротрубочковых агентов: препарат избирательно связывается с (+) концами микротрубочек, тогда как таксаны, эпотилоны и винбластин связываются с их боковыми поверхностями [1–3].

##### Комплексные немитотические эффекты эрибулина: ремоделирование опухолевых сосудов, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и снижение способности к инвазии и метастазированию

Хорошо известно, что опухолевые сосуды отличаются патологическим строением, что приводит к возникновению гипоксии в ткани опухоли и индуцирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), т.е. обратимого изменения фенотипа раковых клеток с эпителиального (менее агрессивного) на мезенхимальный. Результатом является повышение агрессивности, активизация миграции и метастазирования злокачественных клеток.

В экспериментальных работах на ксенографтных моделях РМЖ было показано, что однократное введение эрибу-

Таблица 1. Эффективность эрибулина и ТВВ в зависимости от количества предшествующих схем ХТ

	Три и менее предшествующих схем ХТ	Более трех предшествующих схем ХТ
<b>ОВ, мес (95% ДИ)</b>		
Эрибулин	13,3 (12,0–14,9), n=362	11,7 (9,3–12,5), n=106
Препарат сравнения (по выбору врача)	10,7 (9,3–12,5), n=162	10,0 (6,3–18,0), n=51
Разница в медиане ОВ	2,6 мес	1,7 мес
<i>p</i>	0,039	0,607
ОР (95% ДИ)	0,774 (0,606–0,988)	0,899 (0,600–1,348)

лина приводит к улучшению перфузии опухоли, включая и те участки в центральных отделах, которые ранее перфузировались очень плохо. Оказалось, что эрибулин вызывает ремоделирование опухолевых сосудов и нормализацию сосудистого русла, результатом которого является повышение концентрации цитостатика и равномерное его распределение в ткани опухоли при последующих введениях различных препаратов по сравнению с исходными параметрами [4]. Так, однократное предшествующее введение эрибулина в доклиническом исследовании значительно повышало противоопухолевую активность капецитабина или паклитаксела, а также увеличивало концентрацию карбоплатина в опухоли [5]. Кроме того, эрибулин снижает экспрессию генов ангиогенного сигнального пути, контролирующих взаимодействие эндотелиальных клеток и перицитов, и пути ЭМТ в контексте опухолевого микроокружения. Иммуногистохимическое окрашивание подтвердило, что после введения эрибулина экспрессия ассоциированных с гипоксией протеинов значительно снижается. Так как и гипоксия, и патологическое опухолевое микроокружение играют важную роль в активации метастазирования и развитии резистентности к цитостатикам, способность эрибулина влиять на эти характеристики, снижая агрессивность опухоли, может быть одной из причин длительного клинического выигрыша от назначения препарата [4–8].

T.Yoshida и соавт. [9] изучили клетки трижды-негативного (ТН) РМЖ до и после воздействия эрибулина, проведя анализ экспрессии генов и протеинов, связанных с ЭМП. Особое внимание было уделено реверсии ЭМП, т.е. индукции обратного процесса, который называется мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП) и заключается в утрате злокачественными клетками агрессивных мезенхимальных характеристик и возвращении относительно более благоприятных эпителиальных свойств. Статус маркеров ЭМП и степень его реверсии оценивали на ксенографтах ТН РМЖ методами полимеразной цепной реакции, иммуноблоттинга и иммуногистохимически, сравнивали данные, полученные исходно и после 7-дневного курса лечения эрибулином. Показано, что эрибулин существенно снижал экспрессию таких мезенхимальных маркеров, как CDH2, SNAI2, TWIST1, VIM, ZEB1 и ZEB2, и повышал эпителиальные маркеры CDH1 и KRT18, что свидетельствовало о реверсии ЭМП и индукции МЭП. Кроме того, было отмечено уменьшение инвазивности раковых клеток и их способности к миграции. На заключительном этапе исследователи оценили метастатический потенциал клеточных линий ТН РМЖ на экспериментальных моделях метастазов в легких; показано, что терапия эрибулином приводит к снижению количества метастазов и увеличению выживаемости подопытных животных. Авторы делают вывод о том, что эрибулин оказывает существенное влияние на связанные с ЭМП/МЭП сигнальные пути, индуцируя возврат к эпителиальному фенотипу, что, возможно, приводит к увеличению ОВ больных РМЖ путем супрессии метастатического распространения опухоли [9, 10].

Таким образом, в результате этих экспериментальных исследований была сформулирована гипотеза, объясняющая увеличение продолжительности жизни больных антрациклин-таксан-предлеченным РМЖ в результате назначения эрибулина по сравнению с другими цитостатиками. Суть этой гипотезы заключается не только в непосредственных цитостатических эффектах препарата, но и во влиянии эрибулина на биологию опухоли путем уменьшения ее

агрессивности в результате реверсии ЭМП и возврата менее агрессивных эпителиальных характеристик, что приводит к снижению способности к инвазии и метастатическому распространению раковых клеток. Тем не менее на настоящий момент отсутствуют какие-либо клинические доказательства данной гипотезы.

Важную роль играет также ремоделирование сосудов опухоли с повышением эффективности последующих введенных цитостатиков. При этом эффекты эрибулина в отношении сосудистого русла принципиально отличаются от эффектов бевацизумаба. Так, S.Ueda и соавт. [11] измерили концентрацию оксигемоглобина (O<sub>2</sub>Hb) и сатурацию кислорода (SO<sub>2</sub>) in vivo в опухоли и нормальной ткани у 29 больных местно-распространенным или мРМЖ после введения эрибулина (n=14) или бевацизумаба (n=15). Эрибулин индуцировал достоверное увеличение концентрации O<sub>2</sub>Hb и уровня SO<sub>2</sub> в опухоли, в то время как бевацизумаб снижал концентрацию O<sub>2</sub>Hb. Оценка сывороточных биомаркеров ангиогенеза показала, что и эрибулин, и бевацизумаб снижали концентрацию в плазме VEGF и bFGF, но только эрибулин уменьшал содержание трансформирующего фактора роста b1 [11].

Кроме того, очень интересные данные были получены при изучении иммуноопосредованных эффектов эрибулина. W.Goto и соавт. [12] оценили динамику уровней опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов и их субпопуляций (PD-1, CD8, FOXP3), а также экспрессии раковыми клетками PD-L1, PD-L2 и маркеров ЭМП (E-кадгерина, N-кадгерина, виментина и CA9) у 52 больных местно-распространенным или мРМЖ, получавших эрибулин. Выявлена достоверная взаимосвязь объективного ответа с изменениями таких маркеров, как E-кадгерин (*p*=0,004), CA9 (*p*=0,024), PD-L1 (*p*=0,024) и FOXP3 (*p*=0,004). Маркеры иммунной супрессии (PD-L1 и FOXP3) негативно коррелировали с эффективностью терапии (клинический ответ) и реверсией ЭМП (отмечено повышение E-кадгерина) [12].

### Рандомизированные исследования эрибулина

В исследованиях II фазы эрибулин продемонстрировал высокую эффективность при прогрессировании мРМЖ после антрациклинов и таксанов [13, 14], а также антрациклинов, таксанов и капецитабина [15], после чего было проведено два полномасштабных исследования III фазы.

Именно продолжительность жизни является основным клинически значимым критерием эффективности терапии и трактуется регулирующими органами, врачами и пациентами как наиболее важная цель лечения мРМЖ [16–23]. Поэтому продолжительность жизни была выбрана в качестве главной цели рандомизированных исследований III фазы по оценке роли нового препарата эрибулин в лечении антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ.

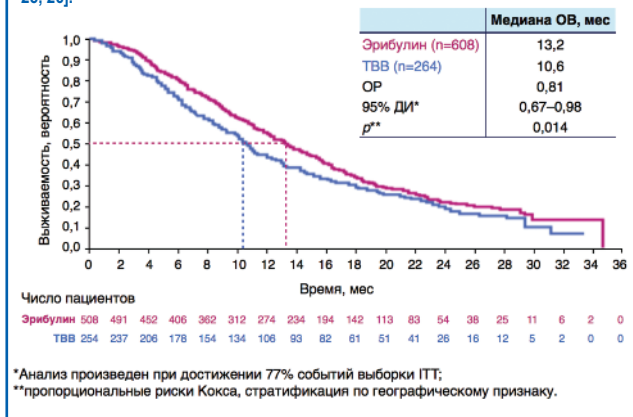
### Рандомизированное исследование III фазы EMBRACE: эрибулин в сравнении с терапией по выбору врача

В рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE эрибулин сравнили с терапией по выбору врача (ТВВ) у больных с местно-распространенным или мРМЖ после антрациклинов и таксанов. Исследование было чрезвычайно представительным (n=762), ранее пациентки получили от 2 до 5 различных схем химиотерапии (ХТ), включая антрациклины и таксаны, при этом не менее 2 режимов долж-

Таблица 2. Подгрупповой анализ ОВ в исследовании 301

Клинический исход	Эрибулин (n=554)	Капецитабин (n=548)	ОР (95% ДИ)	p
Медиана ОВ, мес	15,9	14,5	0,879 (0,770–1,003)	0,056
<b>ОВ по годам, %</b>				
Одногодичная	64,4	58,0		0,035
Двухгодичная	32,8	29,8		0,324
Трехгодичная	17,8	14,5		0,175
<b>Медиана ОВ в зависимости от рецепторного статуса, мес</b>				
HER2-негативный	15,9	13,5	0,838 (0,715–0,983)	0,03
ЭР-позитивный	18,2	16,8	0,897 (0,737–1,093)	0,283
ЭР-негативный	14,4	10,5	0,779 (0,635–0,955)	0,016
ТН	14,4	9,4	0,702 (0,545–0,906)	0,006
Не ТН	17,5	16,6	0,927 (0,795–1,081)	0,335

Рис. 1. Исследование EMBRACE: обновленный анализ ОВ [адаптировано из 25, 26].



ны были назначаться по поводу распространенной стадии болезни. При отборе больных был использован достаточно жесткий критерий определения резистентности: регистрация прогрессирования во время предшествующего лечения или в течение 6 мес после его окончания.

Необходимо отметить, что контингент пациенток, включенных в исследование, был очень тяжелым: в 51% случаев отмечено поражение 3 и более органов, метастазы в печень выявлены у 60%, легкие – 38%, кости – 61%; медиана числа полученных ранее линий ХТ равнялась 4, 87% ранее получили не менее 3 линий, 21% – 5 и более линий лечения. Исследуемая группа применяла эрибулин, контрольная – ТВВ, включая винорелбин, гемцитабин, капецитабин, таксаны, антрациклины другие цитостатики (возможность и обоснованность такого выбора обсуждена нами ранее). Никто из пациенток не получал только наилучшую симптоматическую или биологическую терапию. В целом мы должны заключить, что исследование было выстроено самым тщательным образом, а его дизайн был назван экспертами Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США инновационным [24].

Исследование EMBRACE оказалось успешным, была достигнута основная конечная точка: показано, что **эрибулин достоверно увеличивает ОВ по сравнению с ТВВ у предлеченных больных мРМЖ**: медианы ОВ составили 13,1 мес vs 10,6 мес соответственно;  $p=0,041$ , абсолютный выигрыш в группе эрибулина +2,5 мес; отношение рисков (ОР) 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,99 [25].

В связи с исключительной значимостью полученных данных по запросу регулирующих органов Европейского союза и США был проведен повторный (незапланированный) обновленный анализ ОВ для подтверждения выявленного ранее преимущества эрибулина. Этот анализ выполнили после того, как погибли 75% участниц исследования и общее число событий достигло 589 – 77,3% выборки всех пациенток, начавших лечение (ИТТ). **Обновленный анализ**

**подтвердил достоверное и клинически значимое увеличение ОВ в группе пациенток, получивших эрибулин** (рис. 1), при этом абсолютный выигрыш от применения препарата достиг +2,7 мес, медианы ОВ 13,2 и 10,6 мес соответственно;  $p=0,014$ , ОР=0,81, 95% ДИ 0,67–0,96 [26].

В целом обновленные данные по ОВ продемонстрировали даже лучшие результаты, а так как в обновленном анализе было меньше цензурированных пациенток (меньше участниц оставались живы на момент его проведения), то статистическая обработка результатов была основана на большем количестве фактических данных.

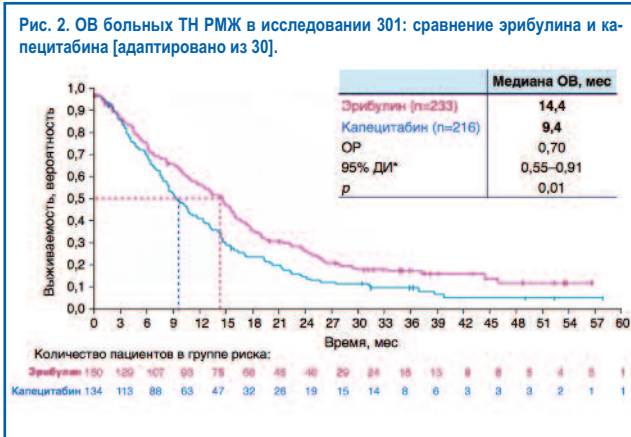
**Таким образом, эрибулин оказался первым препаратом, который по данным рандомизированного исследования III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни больных мРМЖ после антрациклинов и таксанов по сравнению с другими вариантами ХТ.**

Кроме рассмотренных выше общих результатов исследования самого пристального внимания заслуживает подгрупповой анализ, оценивший выигрыш от назначения эрибулина в зависимости от линии лечения (табл. 1) [27]. У пациенток, ранее получивших не более 3 схем ХТ, включая нео/адювантные режимы, медиана ОВ в группе эрибулина достигла 13,3 мес при абсолютном выигрыше по сравнению с ТВВ +2,6 мес (ОР=0,77;  $p=0,039$ ). В более интенсивно предлеченной подгруппе (более 3 схем ХТ в анамнезе) медиана ОВ в группе эрибулина также была больше и составила 11,7 мес, но абсолютный выигрыш был несколько меньшим (+1,7 мес); см. табл. 1.

**Таким образом, более раннее назначение эрибулина по сравнению с другими вариантами терапии обеспечивает максимальное увеличение продолжительности жизни больных мРМЖ.**

Важно, что эффективность эрибулина не зависела от рецепторного и HER2-статуса опухоли: преимущество в ОВ по сравнению с ТВВ регистрировалось во всех группах, включая эстрогеновый рецептор (ЭР)/прогестероновый рецептор (ПР)+, ЭР/ПР-, HER2+, HER2- и ТН-подтипы; особый выигрыш от назначения эрибулина получили больные с висцеральными метастазами [28]. Возможно, этот выигрыш был связан с большей непосредственной эффективностью эрибулина по сравнению с ТВВ: так как массивное поражение висцеральных органов напрямую угрожает жизни, объективный ответ в таких случаях является важной целью лечения и может транслироваться в увеличение выживаемости. Действительно, объективный ответ на лечение был зафиксирован у 12% больных в группе эрибулина (включая 3 подтвержденных полных ответа) и только у 5% в группе ТВВ ( $p=0,002$ ). Медиана продолжительности терапии эрибулином составила 3,9 мес (0,7–16,3 мес), причем 5 и более циклов получили 59% больных, медиана длительности ТВВ – 2,1 мес (0,03–21,2 мес).

Общая частота серьезных нежелательных явлений была практически одинаковой для обеих групп, специфическим побочным эффектом эрибулина оказалась периферическая нейропатия, которая наблюдалась у 35% (174/503) пациен-



ток, однако 3 и 4-я степень встречались достаточно редко (8%), а лечение по этой причине было прекращено только в 5% случаев.

По результатам исследования EMRACE эрибулин был одобрен для терапии распространенного РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам.

### Рандомизированное исследование 301: эрибулин в сравнении с капецитабином

Во втором рандомизированном исследовании III фазы (исследование 301) эрибулин сравнили с капецитабином у больных с прогрессирующим местно-распространенно-го/мРМЖ после антрациклинов и таксанов [29]. Включались пациентки (n=1102), которые получили в целом не более 3 предшествующих режимов ХТ с учетом нео/адрьювантных программ (по поводу распространенной стадии заболевания – не более 2).

При анализе всей популяции медиана ОБ численно была больше в группе эрибулина (15,9 мес vs 14,5 мес), различия оказались близки к достоверным, однако не достигли статистической значимости (p=0,056). Численное превосходство эрибулина над капецитабином в отношении ОБ сохранялось все время проведения исследования: 1-годовая выживаемость в группе эрибулина была достоверно выше (64,4% vs 58,0%; p=0,035), 2-годовая составила 32,8% для эрибулина и 29,8% для капецитабина (p=0,324), 3-годовая – 17,8 и 14,5% соответственно (p=0,175); табл. 2 [29, 30].

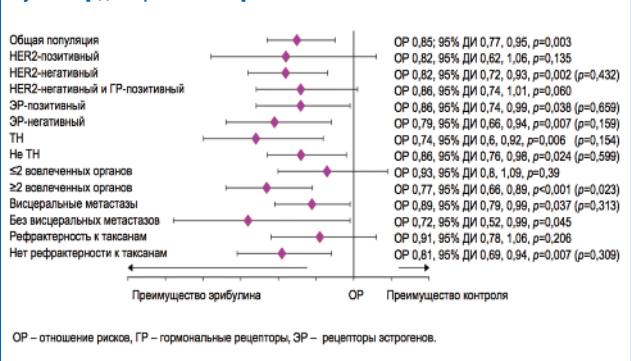
Проведенный затем подгрупповой анализ [32] показал, что максимальное превосходство эрибулина над капецитабином отмечалось во 2-й линии терапии (ОР=0,84, 95% ДИ 0,70–1,01). Эти данные перекликаются с результатами предыдущего исследования, в котором наибольший выигрыш от назначения эрибулина по сравнению с ТВВ отмечался у пациенток, которые ранее получили не более 3 линий лечения, включая и нео/адрьювантные режимы.

Наиболее важная часть работы касалась оценки клинических исходов в зависимости от рецепторного статуса, что позволило выделить категории пациенток, имеющих клинически значимый и статистически достоверный выигрыш от назначения эрибулина (см. табл. 2).

Так, оказалось, у женщин с HER2-негативным фенотипом (n=755) медиана ОБ на терапии эрибулином была на 2,4 мес больше, чем на терапии капецитабином (15,9 мес vs 13,5 мес; ОР=0,838, 95% ДИ 0,715–0,983), в отличие от HER2-позитивного подварианта (n=169), который не имел выигрыша от назначения эрибулина (ОР=0,965, ДИ 0,688–1,355). Экспрессия гормональных рецепторов не влияла на клинические исходы: и при ЭР-позитивных, и при ЭР-негативных опухолях эрибулин превосходил капецитабин по медиане ОБ. Наиболее интересными были результаты, полученные при анализе ТН РМЖ: эрибулин по сравнению с капецитабином достоверно увеличил продолжительность жизни пациенток этой подгруппы, а абсолютный выигрыш достиг +5 мес (медианы ОБ 14,4 мес и 9,4 мес; ОР=0,70; 95% ДИ 0,55, 0,91; p=0,01), см. табл. 2, рис. 2.

Оценка качества жизни продемонстрировала улучшение показателей в обеих химиотерапевтических группах,

**Рис. 3. Подгрупповые данные по ОБ при мРМЖ, предлеченном антрациклинами и таксанами, в объединенном анализе двух исследований III фазы с эрибулином [адаптировано из 35].**



причем выигрыш в группе эрибулина был достоверно большим по сравнению с капецитабином [32, 33]. Общее состояние здоровья и качество жизни оценивались по опросникам Health-related quality of life, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30, большинство пациенток обеих групп отметили улучшение показателей в процессе проведения ХТ по сравнению с исходным уровнем. Этот факт представляется нам чрезвычайно важным, так как является очередным доказательством того положения, что прогрессирующий рак ухудшает состояние здоровья и снижает качество жизни значительно больше, чем эффективная цитостатическая терапия.

Возвращаясь к исследованию 301, отметим, что начиная с 12 мес терапии дальнейшей динамики состояния здоровья и качества жизни больных в группе капецитабина не произошло (на период 12 мес отмечено даже некоторое снижение качества жизни), тогда как в группе эрибулина показатели продолжали улучшаться, достигнув максимума к моменту последней оценки (24 мес) [34].

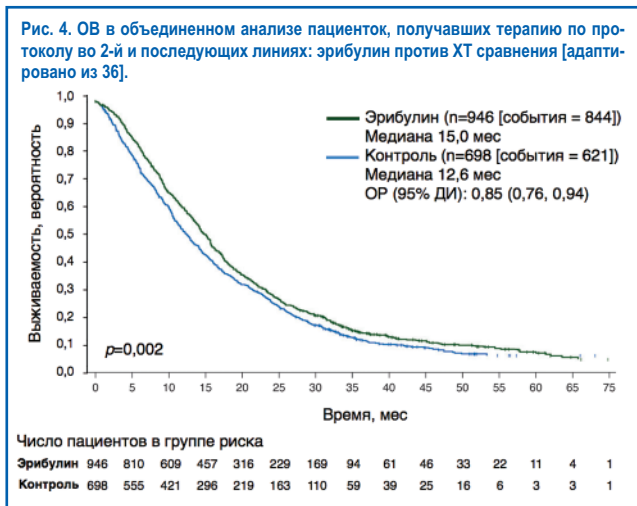
### Объединенный анализ двух исследований эрибулина III фазы: Вся когорта пациенток

Отсутствие четких, основанных на серьезной доказательной базе рекомендаций в отношении оптимальной терапии больных мРМЖ с прогрессирующим после антрациклинов и таксанов привело к идее объединенного анализа двух исследований эрибулина III фазы. Целью работы являлось выявление наиболее активного лекарственного агента, который станет оптимальным вариантом выбора терапии антрациклин-таксан-предлеченных форм заболевания. Кроме того, результатом такого слияния данных будет увеличение численности отдельных подгрупп. Это позволит определить те подтипы РМЖ, которые будут иметь максимальный выигрыш от предложенной стратегии.

В объединенный анализ [35] были включены результаты двух обсужденных выше рандомизированных исследований III фазы: 305/EMBRACE (эрибулин против ТВВ) и 301 (эрибулин против капецитабина). Всего 1062 пациентки получали эрибулин, 802 вошли в группу контроля (ТВВ или капецитабин). В объединенном анализе больные группы эрибулина оказались более предлеченными: 35,1% имели в анамнезе 2 линии ХТ по поводу метастатической формы болезни и только 27,1% – 1 линию по сравнению с 29,4 и 37,4% в контроле соответственно.

Объединенный анализ показал, что эрибулин достоверно увеличивает ОБ у антрациклин-таксан-предлеченных больных мРМЖ по сравнению с другими вариантами ХТ (рис. 3): медианы ОБ составили 15,2 мес vs 12,8 мес соответственно, абсолютный выигрыш в группе эрибулина для всей популяции достиг +2,4 мес (ОР=0,85; p=0,003) [35]. Преимущества эрибулина в отношении ОБ регистрировались при всех подтипах мРМЖ и во всех клинических группах (см. рис. 3).

Выигрыш от назначения эрибулина не зависел от статуса гормональных рецепторов: у пациенток с ЭР-позитивным мРМЖ медиана ОБ для эрибулина против контроля составила 16,1 мес vs 14,3 мес (ОР=0,86; p=0,038); у пациенток с



ЭР-негативным мРМЖ медиана ОВ для эрибулина против контроля – 12,9 мес vs 10,1 мес ( $OR=0,79; p=0,007$ ). Максимальное увеличение ОВ на терапии эрибулином отмечалось у пациенток с HER2-негативным подвариантом РМЖ (медиана ОВ – 15,2 мес vs 12,3 мес,  $OR=0,82; p=0,002$ ) и ТН-фенотипом (медиана ОВ – 12,9 мес vs 8,2 мес, выигрыш +4,7 мес,  $OR=0,74; p=0,006$ ).

Эрибулин оказался особенно полезен для больных с поражением более двух органов и систем (медиана ОВ – 13,1 мес vs 10,5 мес,  $OR=0,77; p<0,001$ ) независимо от локализации очагов: медиана ОВ эрибулин против контроля при висцеральных метастазах – 14,3 мес vs 12,2 мес ( $OR=0,89; p=0,037$ ), без поражения висцеральных органов – 18,8 мес vs 16,6 мес ( $OR=0,72; p=0,045$ ), см. рис. 3.

### Когорта пациенток, получавших эрибулин начиная со 2-й линии терапии распространенного РМЖ

Так как в соответствии с регистрационным показанием эрибулин рекомендован при местно-распространенном или мРМЖ у пациенток, получивших ранее не менее одного режима ХТ по поводу распространенной формы заболевания, то особый интерес представляет объединенный анализ эффективности эрибулина во 2-й и последующих линиях ХТ. Для проведения такого анализа из объединенной когорты исключили пациенток с прогрессированием после нео/адьювантных режимов с таксанами и антрациклинами, которые в рамках протоколов получали по поводу мРМЖ 1-ю линию ХТ. В группе эрибулина осталось 946 пациенток, группе контроля – 698 [36].

Эрибулин достоверно увеличивал ОВ больных мРМЖ (медианы ОВ – 15,0 мес vs 12,6 мес,  $OR=0,85$ , 95% ДИ 0,76–0,94), выигрыш в отношении продолжительности жизни носил долгосрочный характер, о чем свидетельствуют «хвосты» кривых выживаемости, которые не пересекаются при сроке наблюдения более 3 лет (рис. 4).

Эрибулин превосходил ХТ сравнения как в популяции в целом, так и во всех отдельных подгруппах, выделенных в соответствии с экспрессией гормональных рецепторов и статусом HER2. Статистически значимыми были различия для всей популяции, а также для HER2-негативного, РЭ-отрицательного и ТН-подвариантов; в HER2-негативной подгруппе медианы ОВ составили 15,1 мес vs 12,0 мес ( $OR=0,84; p<0,001$ ), при отрицательных рецепторах эстрогенов снижение риска смерти от назначения эрибулина достигло 28% ( $OR=0,72; p<0,001$ ), в подгруппе ТН РМЖ эрибулин увеличил продолжительность жизни более чем на 4 мес (медианы ОВ – 12,4 мес vs 8,1 мес,  $OR=0,72; p=0,005$ ). Активность эрибулина в монотерапии при HER2-позитивном мРМЖ открывает перспективы для его изучения в комбинации с анти-HER2-препаратами (медианы ОВ в подгруппе HER2-позитивного мРМЖ для эрибулина против контроля – 13,5 vs 11,7 мес,  $OR=0,75$ ; различия близки к достоверным,  $p=0,051$ ).

Необходимо отметить, что в этом анализе (2-я и более линия терапии мРМЖ) 489 пациенток из группы сравнения

получали капецитабин (45 из исследования 305 – группа ТВВ и 444 из исследования 301). Результаты оценки ОВ в этой когорте соответствовали предыдущим: эрибулин по сравнению с капецитабином достоверно увеличивал продолжительность жизни больных (медианы ОВ – 15,2 мес vs 13,3 мес,  $OR=0,84; p<0,05$ ), выигрыш от назначения эрибулина регистрировался в различных подгруппах, включая HER2-негативный ( $OR=0,81; p=0,019$ ), РЭ-негативный ( $OR=0,69; p=0,002$ ) и ТН РМЖ ( $OR=0,70; p=0,007$ ).

**Таким образом, объединенный анализ подтвердил существенные преимущества эрибулина перед другими видами терапии у больных распространенным РМЖ после антрациклинов и таксанов.**

По данным объединенного анализа основным негематологическим нежелательным явлением  $\geq 3$ -й степени тяжести при применении эрибулина была периферическая нейропатия [36]. Как показал ретроспективный анализ исследования EMBRACE, редукция дозы или отсрочка введения эрибулина из-за развившегося нежелательного явления не приводит к снижению эффективности терапии, показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в подгруппах с редукцией дозировки и без нее существенно не различаются [37].

### Эрибулин у пожилых пациенток

H.Muss и соавт. [38] оценили влияние возраста на эффективность и переносимость эрибулина при мРМЖ. В объединенный анализ включили 827 пациенток из двух исследований II фазы и одного исследования III фазы, выделив следующие возрастные подгруппы: до 50 лет ( $n=253$ ); 50–59 лет ( $n=289$ ); 60–69 лет ( $n=206$ ); 70 лет и старше ( $n=79$ ). Показано, что возраст не оказывал влияния на эффективность эрибулина: медианы ОВ составили по группам 11,8, 12,3, 11,7 и 12,5 мес соответственно;  $p=0,82$ . Различий в ВБП, частоте объективного ответа (ЧОО) и контроле роста опухоли также не отмечено. Частота нежелательных явлений была сопоставимой в разных возрастных подгруппах, профиль токсичности эрибулина у пациенток 70 лет и старше соответствовал переносимости препарата в более молодом возрасте [38].

### Эрибулин в рутинной клинической практике

Кроме рандомизированных исследований большую ценность для клиницистов представляют наблюдательные программы, помогающие оценить воспроизводимость ранее полученных результатов в рутинной клинической практике. В многоцентровое проспективное одорукавное исследование A.Fabi и соавт. [39] были включены 78 больных распространенным РМЖ (в том числе с метастазами в головном мозге) со статусом ECOG 0–2, после 2 и более предшествующих линий ХТ. Эрибулин у данной категории больных обеспечил 19% частичных регрессий (медиана продолжительности ответа – 7,5 мес) и 36% стабилизаций (медиана длительности 8,9 мес), 41% пациенток оставались без прогрессирования в течение 6 мес. Подтип РМЖ, а также число метастатических очагов не влияли на результативность лечения; контроль роста опухоли при метастазах в головном мозге достиг 47%. Профиль токсичности не отличался от ранее полученных данных. Таким образом, наблюдательное исследование подтвердило воспроизводимость результатов рандомизированных программ в широкой популяции. Аналогичные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости эрибулина в рутинной клинической практике были получены и для российской популяции [40]. В Японском исследовании II фазы эффективность эрибулина в 1-й линии терапии составила 54%, контроль роста опухоли – 63%, ВБП – 25 нед. У пациенток, которые не получали адьювантную ХТ, эффективность эрибулина достигла 70% полных и частичных регрессий с контролем роста опухоли 80% [41].

Ранее мы неоднократно обсуждали высокую эффективность эрибулина по сравнению с другими видами терапии в чрезвычайно сложной для курации подгруппе ТН РМЖ, а также значительное увеличение продолжительности жизни

ни при назначении препарата в более ранних линиях лечения. Эти результаты, полученные в рандомизированных исследованиях, были подтверждены в крупной наблюдательной программе CHORN (Cardinal Health Oncology Research Network, US) [42]. Анализ базы данных CHORN позволил идентифицировать 252 пациентки с ТН мРМЖ, которые получали эрибулин в рутинной клинической практике с 2011 по 2014 г.; 125 женщинам препарат был назначен в 1–2-й и 127 – в 3-й и более линиях ХТ. Показаны существенные преимущества более раннего использования эрибулина при ТН мРМЖ: ЧОО составила 68,8% vs 48,8% соответственно, медианы ОВ – 23,0 мес vs 14,7 мес соответственно [42].

Важно, что и в реальной клинической практике препарат хорошо переносится, в том числе пожилыми пациентками. Так, во французском исследовании оценили эффективность эрибулина у 476 больных мРМЖ, включая 48 женщин старше 70 лет. Показано, что эффективность препарата не зависела от возраста: показатели ВВП и ОВ были одинаковыми в сравниваемых группах [43]. Еще в одной наблюдательной программе сравнили переносимость капецитабина, гемцитабина, винорелбина и эрибулина в поздних линиях терапии мРМЖ. Показано, что капецитабин чаще назначался на более ранних этапах лечения и характеризовался меньшей частотой нейтропении и анемии, однако лечение им чаще прекращалось из-за развития нежелательных явлений, токсичность других цитостатиков (гемцитабина, винорелбина и эрибулина) была сравнимой [44]. И, наконец, в ретроспективном многоцентровом наблюдательном исследовании сравнили эффективность эрибулина (n=103), таксанов (паклитаксела, наб-паклитаксела и доцетаксела, n=89) и комбинации бевацизумаба с таксаном (n=35) у больных мРМЖ с одним предшествующим режимом ХТ [45]. Эрибулин достоверно превосходил таксаны и комбинацию таксана с бевацизумабом по ОВ: медианы ОВ составили 876, 615 и 532 дня соответственно;  $p < 0,05$  для эрибулина против таксана и  $p < 0,01$  для эрибулина против таксан + бевацизумаб. Авторы делают вывод о целесообразности проведения исследований эрибулина на более ранних этапах развития болезни.

### Новые направления исследований эрибулина: комбинированные режимы при мРМЖ, эрибулин в терапии мягкотканых сарком

Как мы уже упоминали ранее, перспективным направлением дальнейшей работы представляется изучение эрибулина в различных комбинациях при мРМЖ, а также в монотерапии при других злокачественных опухолях. Некоторые из этих исследований уже завершены.

### Комбинации эрибулина с анти-HER2-препаратами при HER2-позитивном мРМЖ

Основой лечения HER2-позитивного мРМЖ является проведение анти-HER2-терапии. В многоцентровом одноруканном исследовании II фазы оценили эффективность комбинации эрибулина с трастузумабом в 1-й линии лечения HER2-позитивного рецидивирующего или мРМЖ (n=52). ЧОО оказалась очень высокой и достигла 71,2% с медианой времени до регистрации регрессии 1,3 мес, медианой продолжительности регрессии 11,1 мес и медианой ВВП 11,6 мес [46].

Эффективность и переносимость двойной блокады рецептора HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с эрибулином исследована у 30 больных HER2-позитивным мРМЖ, предлеченных таксанами [47]. Помимо таксанов 70% включенных в исследование пациенток ранее получали антрациклины, все 100% – трастузумаб, 34% – пертузумаб, 23,3% – лапатиниб, 23,3% – Т-ДМ1, 10% – эрибулин. Использован стандартный для пертузумаба с трастузумабом и эрибулина дозовый режим. Медиана ВВП во всей группе составила 42,6 нед и была достоверно выше у пациенток, которые ранее не получали Т-ДМ1 по сравнению с подгруппой после терапии Т-ДМ1 (медианы ВВП – 45,6 нед vs 19,1 нед соответственно;  $p=0,001$ ). Переносимость комбинации пертузума-

ба и трастузумаба с эрибулином была хорошей, профиль токсичности соответствовал ранее полученным отдельно для пертузумаба с трастузумабом и отдельно для эрибулина данным [47].

Еще в одном рандомизированном исследовании II фазы сравнили два дозовых режима эрибулина в комбинации с лапатинибом у трастузумаб-предлеченных больных HER2-позитивным мРМЖ [48]. В анамнезе допускалась адьювантная терапия и до 3 линий лечения по поводу метастатической формы болезни. Лапатиниб назначали по 1000 мг в день с 1 по 21-й дни, 1-я группа получала эрибулин в стандартном режиме – по 1,23 мг/м<sup>2</sup> (соответствует дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> эрибулина мезилата, зарегистрированной в Российской Федерации) 1 и 8-й дни 3-недельного цикла, 2-я группа – с увеличением разовой дозы до 1,76 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й дни 3-недельного цикла. Большая дозировка эрибулина не имела преимуществ по эффективности: медианы времени до прогрессирования составили 8,1 и 6,5 мес для доз 1,23 мг/м<sup>2</sup> и 1,76 мг/м<sup>2</sup> соответственно, медианы ОВ – 23,1 и 23,2 мес соответственно. Авторы рекомендуют стандартный дозовый режим эрибулина с лапатинибом для внедрения в клиническую практику.

### Комбинации эрибулина с другими цитостатиками, таргетными и иммуноонкологическими препаратами

Как мы видели ранее, эрибулин и капецитабин обладают различными профилями токсичности, поэтому их совместное применение представляется весьма перспективным. При мРМЖ эта комбинация была оценена в одноруканном исследовании II фазы (n=42) [49], ранее пациентки получили от 1 до 3 линий ХТ. Общая ЧОО для такой предлеченной популяции была очень высокой и составила 42,9%, контроль роста опухоли – 57,1%, медиана ВВП – 7,1 мес. Профиль токсичности был предсказуемым: наиболее часто встречались нейтропения (3–4-й степени – 66,7%), ладонно-подошвенный синдром (все степени – 26,2%), периферическая полинейропатия (все степени – 23,8%) и диарея (все степени – 21,4%).

Кроме того, в исследовании II фазы оценили комбинацию эрибулина с карбоплатином в неoadьювантной терапии ТН мРМЖ (n=30). Режим оказался высокоэффективным, частота полных патоморфологических ответов составила 43% [50].

Эрибулин также изучался в комбинации с бевацизумабом в 1-й линии терапии местно-распространенного или мРМЖ [51]. В исследовании ESMERALDA данную комбинацию получили 60 больных с HER2-отрицательным подвариантом опухоли. ЧОО составила 46%, 1-годичная ВВП – 32%, медиана ВВП – 8,3 мес (95% ДИ 7,0–9,6 мес). Профиль токсичности соответствовал ранее полученным данным: нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 26% случаев, периферическая полинейропатия 3–4-й степени – у 7% больных.

В первом разделе нашего обзора мы обсуждали дополнительные, нецитостатические механизмы действия эрибулина, включая и иммуноопосредованное действие: показано, что эффективность препарата коррелирует со снижением экспрессии лиганда рецептора программируемой смерти PD-L1 опухолевыми клетками [12]. С другой стороны, PD-L1 с высокой частотой выявляется при ТН мРМЖ, а первое применение анти-PD-1 МКА пембролизумаба у интенсивно предлеченных больных ТН мРМЖ оказалось многообещающим [52]. Эти данные послужили основой для изучения комбинации эрибулина с новым направлением иммунотерапии. Так, в одноруканном исследовании 1b-2-фазы эрибулин с пембролизумабом применили в 1–2–3-й линиях лечения ТН мРМЖ [53]. По предварительным данным (n=39) общая ЧОО составила 33,3%, в 1-й линии достигла 41,2% с контролем роста опухоли 47,1%. Эффективность комбинации не зависела от экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 и была одинаковой в PD-L1-положительной и PD-L1-отрицательной подгруппах. Исследование продолжается.

### Эрибулин в лечении мягкотканых сарком

На ASCO 2015 г. также были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы по сравнению эрибулина с дакарбазином при лейомио- и липосаркомах (ис-

следование 309). Ранее пациенты должны были получить не менее 2 стандартных режимов ХТ, включая антрациклины. Первичной целью, как и в других исследованиях эрибулина III фазы, была ОВ. Отмечены достоверные преимущества эрибулина по сравнению с дакарбазином в отношении ОВ в общей популяции больных (медианы 13,5 мес vs 11,5 мес, ОР=0,768;  $p=0,017$ ) [54], при этом наибольшее преимущество эрибулина было продемонстрировано в подгруппе пациентов с липосаркомой (медианы ОВ составили 15,6 и 8,4 мес соответственно), после чего препарат был зарегистрирован при данной нозологии. В последующем среди пациентов с липосаркомой был проведен подгрупповой анализ (представлен на ASCO 2016 г.), который показал, что преимущества эрибулина не зависели от региона проживания пациента и гистологического подтипа опухоли [55]. Максимальный выигрыш в медиане ОВ имели пациенты с плеоморфной липосаркомой (22,2 мес vs 6,7 мес,  $\Delta+15,3$  мес, то есть более одного года прибавки продолжительности жизни!), а также недифференцированной липосаркомой ( $\Delta+9,9$  мес) и миксоидной/круглоклеточной липосаркомой ( $\Delta+3,9$  мес). Дальнейшие исследования в этом направлении должны расширить наши знания об эффективности эрибулина при различных солидных опухолях.

### Заключение

В завершение нашего обсуждения необходимо отметить, что появление новых препаратов с уникальными механизмами действия, а также оптимизация последовательности использования лекарственных агентов увеличивают продолжительность жизни больных мРМЖ. Так, объединенный анализ исследований по ХТ мРМЖ продемонстрировал увеличение медианы ОВ за 20 лет на 5,6 мес [56], а 2-летняя выживаемость больных с первично метастатическим РМЖ увеличилась с 36,2% в 1990–1995 гг. до 40,1% в 1996–2000 гг. и до 44,2% в 2001–2007 гг. [57]. Очевидно, что расширение арсенала практически доступных цитостатиков предоставляет врачу дополнительные возможности и увеличивает шансы пациенток на длительный контроль заболевания. Одним из таких новых препаратов является эрибулин – представитель класса лекарственных агентов галихондри-

нов, увеличивший продолжительность жизни больных мРМЖ.

За всю историю развития мировой химиотерапевтической науки только в 5 из 76 крупных исследований мРМЖ III фазы основным критерием эффективности была ОВ, однако ни в одном из них не было выявлено достоверного преимущества исследуемого лечения по этому критерию, в 15 исследованиях сообщалось об улучшении ОВ, которая оценивалась в качестве дополнительного показателя эффективности, но все эти программы не включали больных, ранее получивших несколько схем терапии [58].

Эрибулин является первым и единственным на сегодняшний день цитостатиком, который по результатам рандомизированных исследований III фазы и данным объединенного анализа не только показал высокую эффективность у больных мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами, но и достоверно увеличил продолжительность жизни таких пациенток по сравнению с другими видами ХТ. Препарат продемонстрировал преимущества в различных подгруппах, максимальный выигрыш в ОВ зарегистрирован при ТН-фенотипе.

Важной особенностью эрибулина является его уникальный многокомпонентный механизм действия, включающий кроме прямого цитостатического антимитотического эффекта и целый ряд немитотических. Эрибулин снижает экспрессию генов ангиогенного сигнального пути, обеспечивает ремоделирование опухолевых сосудов, повышая оксигенацию опухоли и концентрацию цитостатиков при последующих введениях, вызывает реверсию ЭМП, снижает способность раковых клеток к инвазии и метастазированию, а также обладает иммуномодуляторными эффектами. В результате меняется биология опухоли, что и проявляется долгосрочным выигрышем в ОВ.

Препарат отличается удобством применения и хорошей переносимостью, а редукция дозы в связи с нежелательным явлением не приводит к снижению эффективности. Более раннее назначение эрибулина (начиная со 2-й линии) ассоциировано с максимальным увеличением продолжительности жизни больных антрациклин-таксан-предлеченным мРМЖ.

### Литература/References

- Jordan MA, Kamath K, Manna T et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1086–95.
- Okouneva T, Azarenko O, Wilson L et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2003–11.
- Smith J, Wilson L, Azarenko O et al. Eribulin Binds at Microtubule Ends to a Single Site on Tubulin To Suppress Dynamic Instability. *Biochem* 2010; 49 (6): 1331–7.
- Funabishi Y, Okamoto K, Adachi Y et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014; 105: 1334–42.
- Ozawa Y, Okamoto K, Adachi Y et al. Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. *EORTC-NCI-AACR meeting, Barcelona, 2014*; p. 030.
- Agoulmik SI, Oestreichler JL, Taylor NH et al. Eribulin and paclitaxel differentially affect gene expression profiling of blood vessel cells and in vitro angiogenesis in cocultures of human endothelial cells with pericytes. *Cancer Res* 2013; 73 (Suppl. 8). Abstract 3830.
- McCracken PJ, Ito K, Yanagimachi M et al. Eribulin alters vascular function in human triple-negative (TN) breast MX-1 and MDA-MB-231 tumor xenograft models as measured by DCE-MRI. *Cancer Res* 2013; 73 (Suppl. 8). Abstract 4502.
- Matsui J, Toyama O, Ito M et al. Eribulin caused re-modeling of tumor vasculature altering gene expression profiling in angiogenesis and epithelial mesenchymal transition (EMT) signaling pathway of host cells within human breast cancer cell (BCC) xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2013; 73 (Suppl. 8). Abstract 1413.
- Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505.
- Yoshida T, Kuznetsov G, Kimura T et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis in the MX-1 human breast cancer model by reversing phenotypic states between epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET). *Mol Cancer Ther* 2014; 12 (Suppl. 11): A296–A296. DOI:10.1158/1535-7163.TARG-13-A296.
- Ueda Sh, Saeki T, Takeuchi H et al. In vivo omaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. *Br J Cancer* 2016. DOI: 10.1038/bjc.2016.122.
- Goto W, Kasbiwagi Sh, Kurata K et al. Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer. *AACR 2016. Abstract 5127*.
- Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO* 2009; 27 (18): 2954–61.
- Cortes J, Vahdat L, Blum JL et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *JCO* 2010; 28 (25): 3922–8.
- Aogi K, Iwata H, Masuda N et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (6): 1441–8.
- Brettschneider C, Ljebmann D, Raspe H et al. Informative value of Patient Reported Outcomes (PRO) in Health Technology Assessment (HTA). *GMS Health Technol Assess* 2011.

17. Gerber B, Freund M, Reimer T et al. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 85–91.
18. Beslija S, Bonnetere J, Burstein HJ et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20 (11): 1771–85.
19. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2007; May. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>
20. Ellis L, Bernstein D, Voest E et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *JCO* 2014; 32: 1277–80.
21. Beusterien K, Grinspan J, Tencer T et al. Patient preference for chemotherapies used in breast cancer. *Int J Womens Health* 2012; 4: 279–87.
22. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 (Suppl. 2): 19–21.
23. Rugo H, O'Shaughnessy J, Perez E et al. Current treatment options for metastatic breast cancer: what now? *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9 (Suppl. 25): 1–16. [http://www.bematologyandoncology.net/files/2013/04/bo1111\\_sup251.pdf](http://www.bematologyandoncology.net/files/2013/04/bo1111_sup251.pdf)
24. Donoghue M, Lemery SJ, Yuan W et al. Eribulin mesylate for the treatment of patients with refractory metastatic breast cancer: use of a «physician's choice» control arm in a randomized approval trial. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1496–505.
25. Cortes J, O'Shaughnessy J 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: 914–23.
26. Twelves C, Loesch D et al. Updated survival analysis of a Phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in subjects with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–12, 2010; San Antonio, TX, USA. P6–14–18.
27. 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.
28. Twelves C, Akerele C et al. Eribulin mesylate (E7389) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): subgroup analyses from the EMBRACE study. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8): Abstract 2750.
29. Kaufman PA, Awada A, Twelves C 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 a Taxane. *JCO* 2015; 594–601; DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892.
30. Kaufman PA, Awada A et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Presented at the 35th San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 4–8, 2012; San Antonio, TX, USA. Presentation S6–6.
31. Kaufman PA, Cortes J et al. A Phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 31 – June 4, 2013; Chicago, IL, USA. Poster 1049.
32. Cortes J, Awada A et al. Quality of life (QoL) in patients (pts) with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes who received eribulin mesylate or capecitabine: a Phase III, open-label, randomized study. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 31 – June 4, 2013; Chicago, IL, USA. Abstract 1050.
33. Cortes J, Hudgens S et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized a phase III trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015. DOI: 10.1007/s10549-015-3633-7.
34. Velicova G, Hudgens S, Forsythe A et al. Health-related quality of life (HRQoL) and disease symptoms in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) treated with eribulin or capecitabine in post anthracycline and taxane setting. *ESMO 2014*, poster 392P.
35. Twelves Cb, Cortes J, Vabdat L et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014. DOI: 10.1007/s10549-014-3144-y.
36. Pivot X, Marme F, Koenigsberg R et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdv203.
37. Faria C, Li X, Powers A et al. Effects of dose modification of eribulin mesylate in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 13 (Suppl. 26): Abstract 157.
38. Muss H, Cortes J, Vabdat LT et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014; 19: 318–27.
39. Fabi A, Moscetti L, Ciccarese M et al. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer patients and clinical/biological feature correlations: impact on the practice. *Future Oncology* 2015; 11 (3): 431–8.
40. Манзюк Л.В., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы. *Вопр. онкологии*. 2015; 2: 195–8. / Manziuk LV, Kovalenko EI, Artamonova EV. Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. *Vopr. onkologii*. 2015; 2: 195–8. [in Russian]
41. Nishimura Sh, Takashima T, Kawajiri H et al. Clinical effects of prior chemotherapy on eribulin. *ECC 2015*. Abstract 1859.
42. Kish JK, Mougalian SS, Copber R et al. Utilization and outcomes of eribulin in triple negative metastatic breast cancer: real-world findings. *SABCS 2016*; p. 5–15–16.
43. Martin-Babau J, Robert M, Septans AL et al. Eribulin mesilat in metastatic breast cancer, a focus on a safety and efficacy in elderly patients. Results from the EVHALAVEN multicentric retrospective cohort. *ECC 2015*. Abstract 1320.
44. A comparison of toxicity and health care resource use between eribulin, capecitabine, gemcitabine, and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer treated in a community oncology setting. *J Oncol Pharm Practice* 2015; 21 (3): 170–7.
45. Kikuchi Y, Shirakawa K, Kanauchi H et al. A retrospective multicenter observation study about comparative analysis on efficacy eribulin mesylate with taxane regimens. *ECC 2015*, poster P062.
46. Wilks Sh, Puballa Sh, 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 (6): 405–12.
47. Araki K, Fukada I, Kobayashi K et al. Eribulin should be a candidate strategy in combination with pertuzumab plus trastuzumab for taxane pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *SABCS 2016*. P5–15–11.
48. Bischoff J, Barinoff J, Mundbenke C et al. A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab pre-treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer (E-VITA). *ESMO 2016*. Abstract 2935.
49. 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.
50. Kaklamani VG, Hugnes E, Siziopikou K et al. Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early stage breast cancer (NCT01372579). *ASCO 2015*. Abstract 1017.
51. Hardy-Bessard A, Brocard F, Leheurteur M et al. ESMEALDA: Phase II trial evaluating the combination of eribulin (E) + bevacizumab (BEV) as first line chemotherapy in patients with metastatic Her2-negative breast cancer (MBC): a GINECO group study. *ESMO 2016*. Abstract 3730.
52. Nanda R et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2460–7.
53. Tolane S, Savulsky C, Aktan G. Phase 1b/2 Study to Evaluate Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer. *SABCS 2016* [Abstr. P5–15–02].
54. Schoffski P, Maki R, Italiano A et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J Clin Oncol* 2015; 33 (S): Abstr. LBA 10502.



55. Chawla S, Schoffski P et al. Subtype-specific activity in liposarcoma patients from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin versus dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. ASCO 2016; poster 163.
56. Gennari A, Conte PF, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104 (8): 1742–50.
57. Dawood SS et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving > 2 years increasing over time? ASCO 2013, abstr. 524, JCO 2013; 31 (15S): part 1; p. 12s.
58. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1958–62.

## Сведения об авторе

**Артамонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: artamonovae@mail.ru

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