

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-46-56

## Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России

Л. В. Манзюк<sup>1</sup>, Е. И. Коваленко<sup>1</sup>, В. А. Горбунова<sup>1</sup>, Л. В. Болотина<sup>2</sup>, Т. Ю. Семиглазова<sup>3</sup>, Л. А. Жилыева<sup>4</sup>, Ю. А. Мишина<sup>4</sup>, Д. М. Пономаренко<sup>5</sup>, В. Е. Гольдберг<sup>6</sup>, Н. О. Попова<sup>6</sup>, Е. В. Карабина<sup>7</sup>, Г. З. Мухаметшина<sup>8</sup>, А. И. Хасанова<sup>9</sup>, С. З. Сафина<sup>9</sup>, М. В. Шайдоров<sup>9</sup>, Л. Ю. Владимирова<sup>10</sup>, И. С. Миташок<sup>10</sup>, Е. П. Прокофьева<sup>11</sup>, И. В. Евстигнеева<sup>12</sup>, И. И. Андреяшкина<sup>13</sup>, Н. А. Абрамова<sup>10</sup>, И. Л. Попова<sup>10</sup>, А. А. Тетерич<sup>14</sup>, Е. А. Гайсина<sup>15</sup>, В. А. Чубенко<sup>16</sup>, С. В. Лимарева<sup>1</sup>, Н. М. Тихановская<sup>10</sup>, А. Э. Сторожакова<sup>10</sup>, Н. Ю. Саманева<sup>10</sup>, Я. В. Светицкая<sup>10</sup>, Т. А. Снежко<sup>10</sup>, Е. А. Калабанова<sup>10</sup>, А. Ю. Пovyшев<sup>17</sup>, И. В. Юдина<sup>18</sup>, Л. В. Воротилина<sup>18</sup>, Т. В. Андреева<sup>19</sup>, Г. С. Туманян<sup>20</sup>, А. Е. Козьяков<sup>21</sup>, Л. А. Гильмутдинова<sup>22</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ОБУЗ «Курский клинический онкологический диспансер» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

<sup>6</sup> НИИ Онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>7</sup> ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия

<sup>8</sup> ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», Казань, Россия

<sup>9</sup> ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», Тольятти, Россия

<sup>10</sup> ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>11</sup> ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр», Пенза, Россия

<sup>12</sup> ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия

<sup>13</sup> ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 2», Саратов, Россия

<sup>14</sup> ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия

<sup>15</sup> ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия

<sup>16</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

<sup>17</sup> Бюджетное Учреждение Ханты-Мансийского Автономного округа Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

<sup>18</sup> БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

<sup>19</sup> ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер», Смоленск, Россия

<sup>20</sup> ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

<sup>21</sup> ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

<sup>22</sup> КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск, Хабаровский край, Россия

**Резюме:** В статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в реальной клинической практике онкологических учреждений РФ при метастатическом раке молочной железы. Проанализирована эффективность препарата в монотерапии при HER2-отрицательном раке молочных желез, выделены группы больных в зависимости от локализации метастазов, линии терапии, в которых препарат оказался максимально эффективным. Описана эффективность препарата в комбинации с трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы, а также токсические реакции.

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

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) – хроническое заболевание, основной целью терапии которого является увеличение продолжительности и улучшение или сохранение качества жизни пациенток. Выбор системного лекарственного лечения, как и при раннем РМЖ, основывается на молекулярно-биологических подтипах опухоли. При этом химиотерапия остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом биологическом подтипе. Современная парадигма лекарственного лечения большинства больных мРМЖ заключается в последовательной смене препаратов в монорежиме, что позволяет максимально долго и эффективно контролировать симптомы заболевания, сохраняя при этом качество жизни больных на достаточно высоком уровне [1]. В существующих клинических рекомендациях не указывается, в какой именно последовательности следует применять различные препараты после терапии антрациклиновыми антибиотиками и таксанами, так как объем доказательных данных, позволяющих ответить на этот вопрос, крайне ограничен.

Эрибулин – аналог галихондрин В, подавляет полимеризацию микротрубочек, что приводит к секвестрации тубулина и образованию его неактивных агрегатов. В результате необратимой блокады митоза нарушается пролиферация опухоли. С 2010 г. эрибулин уверенно завоевывает свои позиции в терапии мРМЖ в мире, а с 2013 г. – и в России. Его потенциальная эффективность после антрациклинов и таксанов продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях III фазы (305, 301). В исследовании EMBRACE (305) эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес. vs 10,5 мес. ( $p=0,014$ ) [2]. В исследовании 301 при сравнении с капецитабином у пациенток, получивших ранее минимум 1 линию, преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес. не достигло статистической значимости ( $p=0,056$ ) [3]. По данным заранее спланированного поданализа в группе эрибулина отмечено достоверное улучшение

**Таблица 1.** Характеристика больных (n=168)

Параметр	Значение	
	n	%
Возраст, медиана (колебания)	53	25–71
Статус по шкале ECOG 0-1	149	87
Статус по шкале ECOG 2	19	13
ЭР+ и/или ПР+, HER2–	78	46,4
ЭР–, ПР–, HER2–	56	33,3
HER2-положительный	34	20
Число зон поражения, медиана (диапазон)	2 (1–5)	
≥3 зон поражения	73	43,5
Висцеральные метастазы	131	78

ние ОБ на 2,4 мес. у пациенток с HER2-негативным фенотипом опухоли ( $p=0,03$ ), а при тройном-негативном (ТН) РМЖ медиана ОБ в группе эрибулина на 5 мес. превысила медиану ОБ в группе капецитабина (14,4 vs 9,4 мес. соответственно,  $p=0,0062$ ) [4]. Объединенный анализ двух исследований (301 и 305) показал значимое увеличение ОБ как во всей популяции больных, получавших эрибулин, так и в подгруппах ТН РМЖ (различия составили 4,7 мес.) и HER2-негативного РМЖ (различия составили 3 мес.) [5]. По результатам 301 исследования и объединенного анализа показания к назначению эрибулина в Европейском Союзе и РФ были расширены и включили местно-рецидивирующий или метастатический РМЖ у пациенток, получивших как минимум один режим химиотерапии по поводу распространенного заболевания (включая антрациклины и таксаны в качестве адъювантной терапии или по поводу мРМЖ). Проведенный позднее обновленный анализ 301 и 305 исследований, включивший данные только пациенток, получавших эрибулин согласно зарегистрированному показанию – во второй линии и более ( $n=1644$ ), вновь продемонстрировал свою высокую эффективность в достоверном увеличении ОБ ( $p<0,01$ ). Превосходство эрибулина в достоверном увеличении ОБ над группой сравнения наблюдалось во всей популяции, в подгруппе HER2-негативного и ТН РМЖ [6]. Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат с доказанной эффективностью при HER2-негативном и ТН РМЖ, начиная со второй линии терапии распространенного заболевания после антрациклинов и таксанов.

В настоящее время в литературе представлены результаты исследования II фазы по оценке эффективности комбинации эрибулина с трастузумабом в первой линии химиотерапии (ХТ) HER2-позитивного мРМЖ, включавшего 52 больных, прогрессирование заболевания у которых наступило в сроки более 12 мес. после окончания неoadъювантной ХТ [7]. Комбинация продемонстрировала потенциальную эффективность: объективный ответ достигнут в 71,2% наблюдений (полные регрессии – в 5,8%, частичные – в 65,4%). Частота клинической эффективности (ЧКЭ) составила 84,6%, медиана выживаемости без про-

грессирования (ВБП) – 11,6 мес. Комбинация эрибулина и трастузумаба характеризуется приемлемым профилем безопасности, что отражено в обновленной инструкции по применению эрибулина [8].

В настоящей статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в ежедневной клинической практике 22-х лечебных учреждений России. Основной целью данного ретроспективного анализа явилась оценка эффективности и переносимости эрибулина у пациенток с мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Наблюдательные исследования, в отличие от рандомизированных, не требуют жесткого отбора пациентов, что помогает оценить эффективность и переносимость новых препаратов и лечебных режимов с позиций реальной клинической практики, и вследствие этого представляют большой интерес для практикующих врачей.

## Материалы и методы

В анализ включены данные 168 пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата в России. Сбор данных больных мРМЖ, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах России, проводился с июля 2013 по февраль 2017 г.

Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный биологический подтип опухоли, определявшийся по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ), удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм<sup>3</sup>, тромбоцитов более 100 тыс/мм<sup>3</sup>, гемоглобина более 10,0 г/дл), печени и почек.

Характеристика больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

В данный анализ реальной клинической практики были включены больные мРМЖ в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-2) и среднем возрасте 53 года (колебания от 25 лет до 71 года). Большинство пациенток (134, 79,8%) имело HER2-негативный подтип опухоли: у 78 (46,4%) опухоль была эстроген-положительной, у 56 (33,3%) – тройной-негативной. HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 34 (20%) пациенток РМЖ. Висцеральные метастазы определялись у большинства больных (78%). Метастатическое поражение 1 зоны отмечалось у 45 (26,5%), 2-х зон – у 50 (30%), 3-х и более зон – у 73 (43,5%) больных. Поражение легких метастазами выявлено у 86 (51,2%) пациенток, печени – у 78 (46,4%), костей – у 79 (47%). В анализ также были включены 10 (6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга, ранее уже получивших лучевую терапию на эту область. Локализация метастазов представлена на рис. 1.

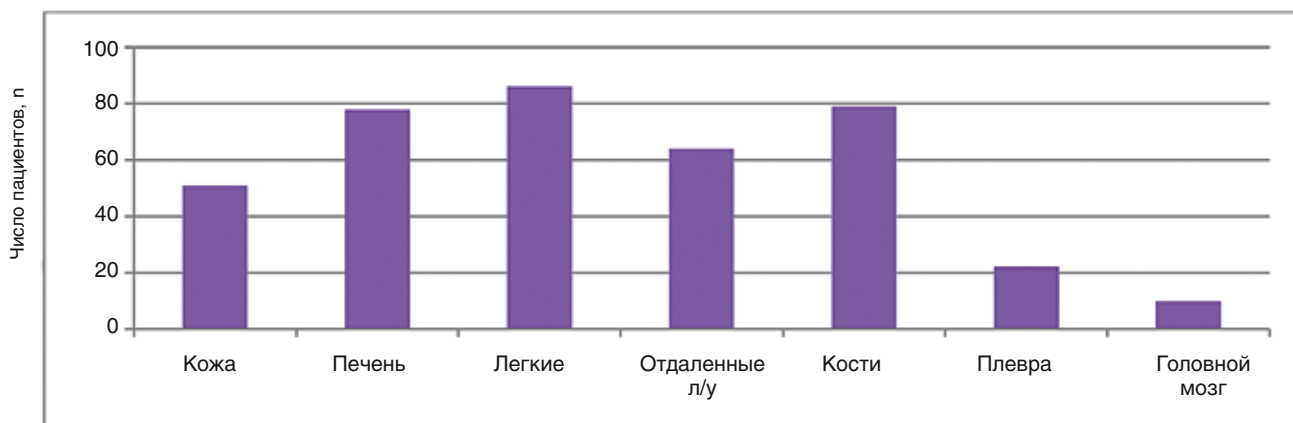


Рисунок 1. Локализация метастазов (n=168)

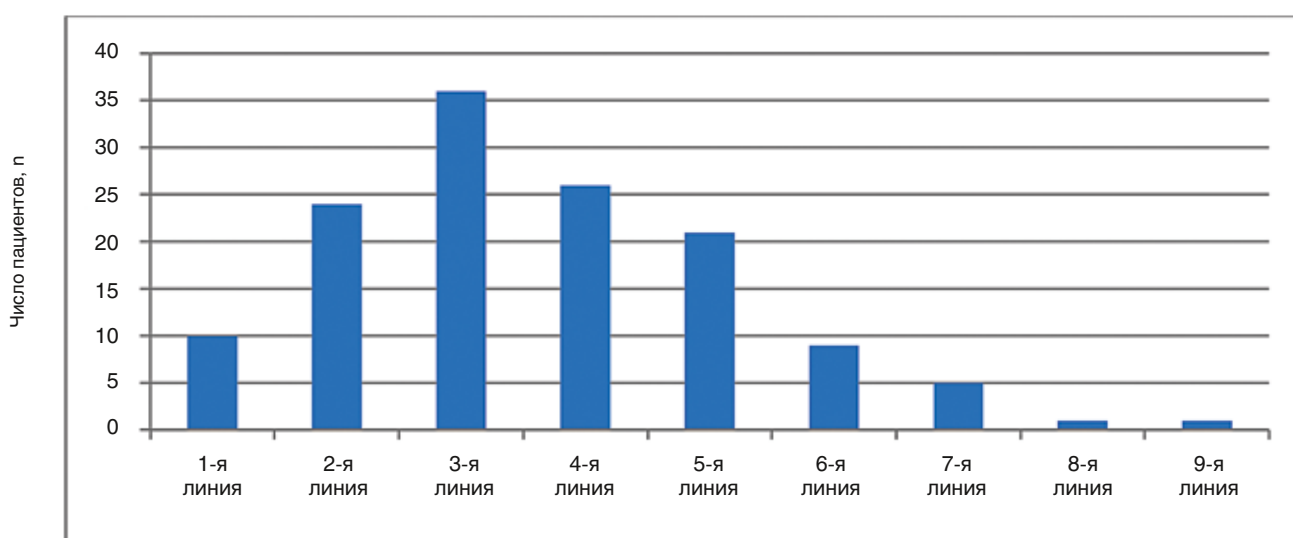


Рисунок 2. Распределение больных с HER2+ опухолями в зависимости от линии лечения эрибулином (n=134)

**Таблица 2.**  
Предшествующие режимы химиотерапии (n=168)

Предшествующая ХТ	Значение	
	n	%
Антрациклины и таксаны	155	92,3*
Только таксаны	8	4,8
Только антрациклины	5	3
Капецитабин	69	41

\*Эрибулин показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания; предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты

У включенных в исследование больных число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8 (медиана – 2). Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что практически все больные (92,3%) ранее получали ХТ по поводу диссеминированного заболевания таксанами и антрациклинами, а 41% получали также капецитабин. Во всех центрах химиотерапия эрибулином проводилась в стандартном режиме. Эрибулин назначался в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла.

В 1-й линии лечения получили 10 (6%) пациенток, во 2-й – 32 (19%), в 3-й – 46 (27,4%), в 4-й и более – 80 (47,6%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–44). Все пациентки с HER2-положительным подтипом РМЖ получали эрибулин в комбинации с трастузумабом в стандартной дозе. При метастатическом поражении костей параллельно вводились остеомодифицирующие агенты в общепринятых режимах (бисфосфонаты, деносуаб).

Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой

Таблица 3. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ (n=134)

Параметр	Вся группа, n=134 n (%)	РЭ/РП+, n=78 n (%)	ТН, n=56 n (%)
Полная регрессия (ПР)	4 (3)	4 (5,1)	0
Частичная регрессия (ЧР)	23 (17,2)	16 (20,5)	7 (12,5)
Стабилизация заболевания (СЗ)	64 (47,8)	41 (52,6)	25 (44,6)
Стабилизация заболевания >6 мес.	22 (16,4)	–	–
Прогрессирование (ПЗ)	42 (31,3)	17 (21,8)	24 (42,9)
ЧОО (ПР+ЧР)	27 (20,1)	20 (25,6)	7 (12,5)
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	91 (67,9)	61 (78,2)	32 (57,1)
ЧКЭ (ПР+ЧР+СЗ>6 мес.)	49 (36,6)	–	–

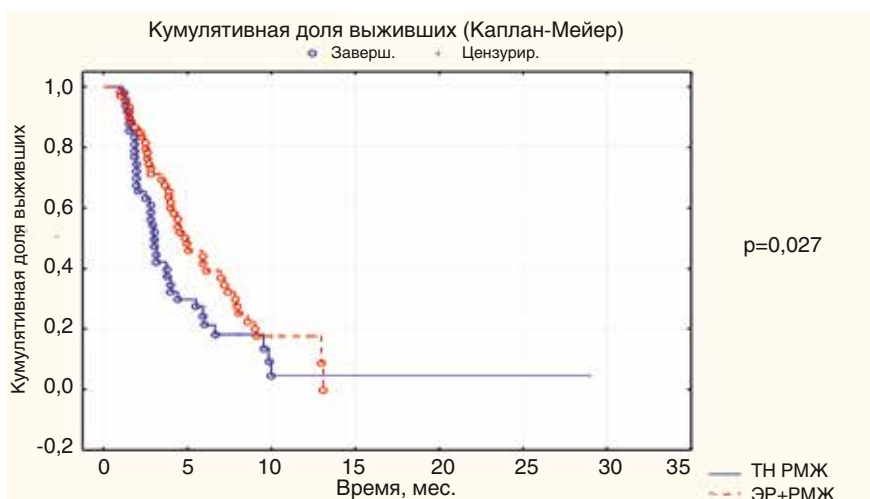


Рисунок 3. ВВП у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли (n=134)

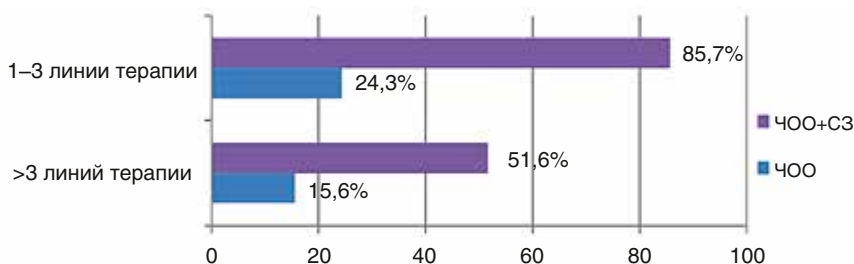


Рисунок 4. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=134)

причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препарата.

Эффективность оценивалась после каждых двух курсов химиотерапии эрибулином согласно критериям RECIST (версия 1.0–1.1). Отдельно оценена эффективность эрибулина при HER2-отрицательном и HER2-положительном мРМЖ. Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВВП), которая рассчитывалась по методу Каплан-Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполнялось при помощи лог-ранк теста. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC.

## Результаты лечения HER2-отрицательного РМЖ

Большая часть пациенток с HER2-негативной опухолью (47%) получали лечение во 2-й, 3-й и 4-й линии (рис. 2).

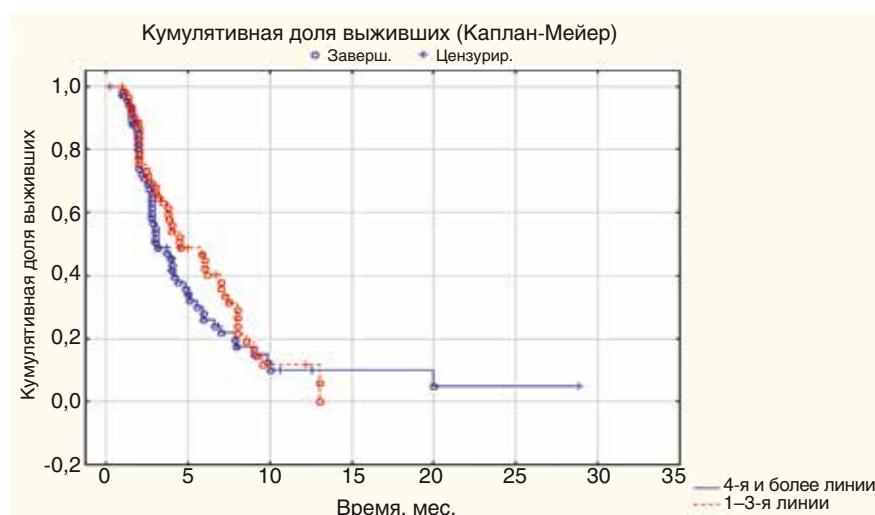
Несмотря на интенсивную предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут в 27 (20,1%) наблюдениях: полные регрессии – в 4 (3%), частичные – в 23 (17,2%). Чувствительными к лечению были метастазы в печень, легкие, кожу, головной мозг. Стабилизация болезни отмечалась у 64 больных (47,8%), из них у 22 (16,4%) – длительностью свыше 6 мес. Таким образом, контроль роста опухоли (КРО) (объективный ответ + стабилизация) составил 67,9%, а частота клинической эффективности (ЧКЭ) (объективный ответ + стабилизация более 6 мес.) – 36,6%. Прогрессирование заболевания отмечено у 42 (31,3%) больных.

Частота объективного ответа (ЧОО) была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с тройным негативным: 25,6% vs 12,5%; КРО – 78,2% vs 57,1% соответственно. Прогрессирование заболевания отмечалось в 2 раза чаще при ТН РМЖ

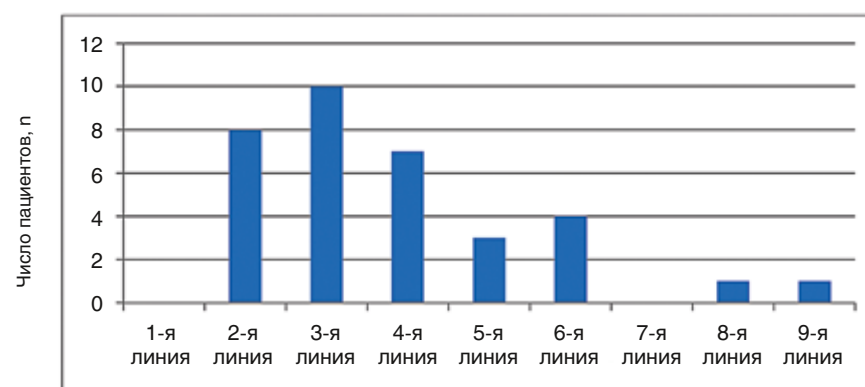
(42,9%), чем при люминальном подтипе (21,8%) (табл. 3).

Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВВП составила 4,0 мес. (95% ДИ 2,02–7,85 мес.). В подгруппе люминального РМЖ – 4,47 мес. (95% ДИ 2,61–8,01), тройного-негативного – 3,0 мес. (95% ДИ 1,91–5,87), различия статистически достоверны (p=0,027) (рис. 3).

Эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения была ожидаемо выше у больных, получавших препарат на более ранних этапах: ЧОО и КРО почти в 2 раза превосходили эти показатели по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях (рис. 4).



**Рисунок 5.** ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=134)



**Рисунок 6.** Распределение больных в зависимости от линии химиотерапии эрибулином у пациенток с HER2-положительным мРМЖ (n=34)

**Таблица 4.** Эффективность комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2-положительном мРМЖ (n=34)

Параметр	Вся группа, n=34 n (%)	РЭ/РП+HER2+, n=17 n (%)	РЭ-РП-HER2+, n=17 n (%)
ПР	2 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
ЧР	8 (23,5)	6 (35,3)	2 (11,8)
СЗ	17 (50)	8 (47,1)	9 (52,9)
ПЗ	6 (17,6)	2 (11,8)	5 (29,4)
ЧОО	10 (29,5)	7 (41,2)	3 (17,6)
КРО	27 (79,4)	15 (88,2)	12 (70,6)

Так, ЧОО при применении эрибулина в 1–3 линиях составила 24,3%, КРО – 85,7% против 15,6% и 51,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения. Различия между показателями КРО статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Медиана ВБП на ранних этапах лечения составила 4,46 мес. (95% ДИ 2,1–8,0) против 3,03 мес. на более поздних, но разница не достоверна (95% ДИ 2,0–6,2;  $p = 0,28$ ) (рис. 5).

## Результаты лечения HER2-положительного РМЖ

В анализ включено 34 пациентки с HER2-положительным мРМЖ, из них 17 (50%) имели люминальный фенотип (РЭ/РП+HER2+), 17 (50%) – фенотип с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+). Распределение больных в зависимости от линии лечения представлено на рис. 6: во 2-й линии лечение получали 8 (23,5%) больных, в 3-й – 10 (29,4%), в 4-й и более – 16 (47,1%). Всего проведено 213 курсов ХТ эрибулином в комбинации с трастузумабом, медиана составила 5 курсов (диапазон 2–22).

Полные регрессии достигнуты у 2 (5,9%) больных, частичные – у 8 (23,5%), стабилизация – у 17 (50%), прогрессирование заболевания выявлено у 6 (17,6%). Таким образом, во всей группе ЧОО составила 29,5%, КРО – 79,4% (табл. 4). Объективный эффект отмечался у больных с метастазами в печень, легкие, отдаленные лимфоузлы, кости, головной мозг (1 больная). В группе люминального подтипа РЭ/РП+HER2+ ЧОО составила 41,2%, КРО – 88,2%, при HER2- экспрессирующих опухолях (РЭ-РП-HER2+) – 17,6% и 70,6% соответственно.

Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5 мес. (95%ДИ 2,6–8,2 мес.), при сравнении с ВБП у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ (медиана 4,0 мес.) статистически значимых различий не получено ( $p = 0,218$ ) (рис. 7).

Медиана ВБП при различных подтипах мРМЖ составила от 3,0 до 5 мес. Однако у 32 пациенток (19%) отмечен длительный контроль над болезнью с медианой ВБП, превосходящей 8 мес. В эту подгруппу вошли пациентки с различными молекулярными подтипами опухоли: 7 (21,9%) – с ТН РМЖ; 7 (21,9%) – с HER2-положительным, 18 (56,3%) –

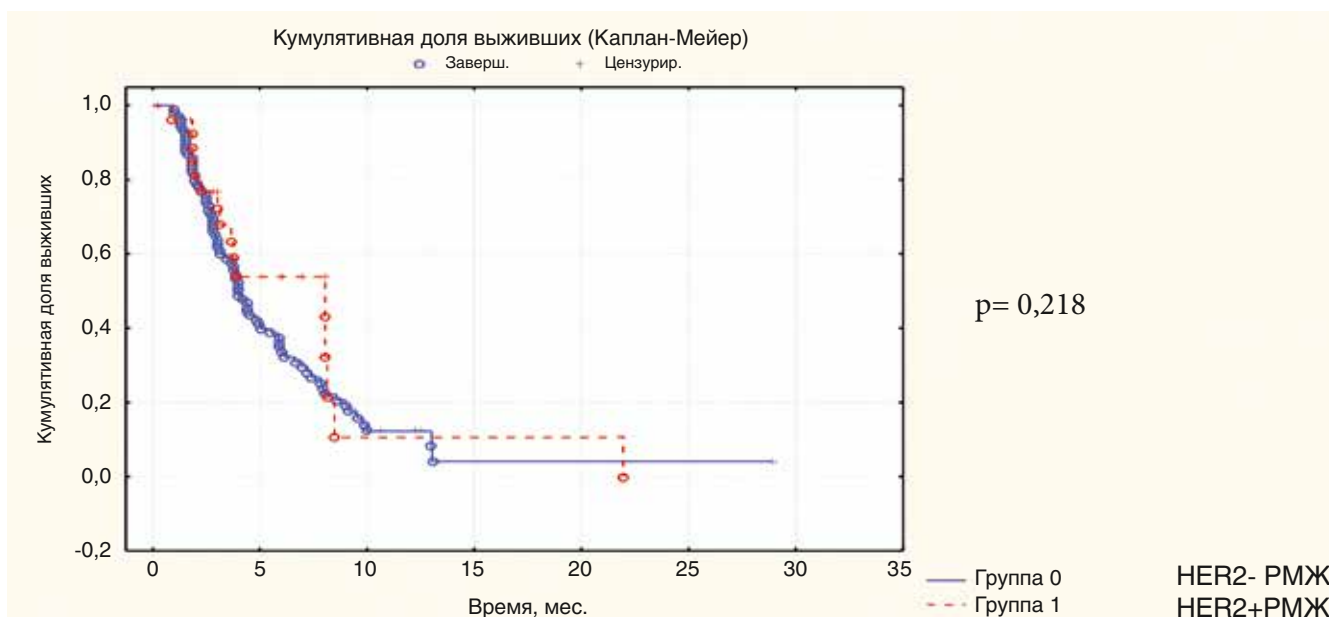


Рисунок 7. ВБП при HER2-отрицательном и HER2-положительном мРМЖ (n=168)

Таблица 5. Нежелательные явления на терапии эрибулином (n=168)

Нежелательное явление	n	%
Анемия	12	7
Нейтропения 1–2 степени	32	19
Нейтропения 3–4 степени	22	13
Тромбоцитопения 1–2 степени	7	4
Тромбоцитопения 3–4 степени	15	9
Периферическая нейропатия 1–2 степени	12	7
Астения	32	19
Тошнота 1–2 степени	30	11,9

Таблица 6. Причины отмены терапии эрибулином (n=168)

Параметр	n	%
Прогрессирование заболевания	116	69
Отсутствие препарата	10	7
Нежелательное явление	6	3,6
Перевод на гормональную терапию	2	2

с РЭ/РП+. Длительный контроль над болезнью наблюдался при любой локализации метастазов: кожа и мягкие ткани (6), плевра (7), кости (9), отдаленные лимфоузлы (10), легкие (14), печень (15) и головной мозг (4). Полная регрессия отмечена у 4 больных, частичная – у 13 (т.е. у 53% зарегистрирован объективный противоопухолевый ответ), стабилизация процесса наблюдались у 15 (46,9%) пациенток. Таким образом, 19% больных мРМЖ оказались высокочувствительны к лечению эрибулином и продемонстрировали возможность достижения длительного контроля над болезнью.

## Переносимость эрибулина и причины отмены терапии

В рамках проведенного анализа лечение эрибулином или его комбинацией с трастузумабом проведено 168 больным, которые получили от 2 до 44 курсов ХТ. В целом лечение переносилось удовлетворительно. Общее число нежелательных явлений оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4 степени зафиксирована у 22 (13%) больных, тромбоцитопения 3–4 степени – у 15 (9%), анемия любой степени – у 12 (7%). Фебрильной нейтропении не было. У 32 (19%) пациенток наблюдалась астения, у 30 (11,9%) – тошнота 1–2 степени. Периферическая полинейропатия 1–2 степени отмечалась у 12 (7%) пациенток (табл. 5). В группе HER2-положительного РМЖ случаев кардиотоксичности не зафиксировано. 25 больным (16%) потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м<sup>2</sup> в связи с токсичностью.

Основной причиной отмены эрибулина стало прогрессирование заболевания (116 больных, 69%). Другими причинами отмены препарата были нежелательные явления (полинейропатия, тромбоцитопения – всего у 6 (3,6%) пациенток), а также отсутствие препарата в клинике (7%), что отражает ситуацию в реальной клинической практике (табл. 6).

## Обсуждение полученных данных

В рамках российской реальной клинической практики была оценена эффективность и переносимость ХТ

эрибулином у больных с различными биологическими подтипами мРМЖ (n=168). Известно, что до последнего времени эрибулин применялся в более поздних лечебных линиях. Более половины наших пациенток получали препарат в 3–5-й линиях после антрациклинов и/или таксанов. Несмотря на это, удалось достичь объективного ответа у 20% пациенток с HER2-отрицательным и у 29% с HER2-положительным подтипом опухоли. В подгруппе люминального (ЭР+) HER2-отрицательного РМЖ отмечалась большая частота объективных ответов на лечение и достоверно более длительная медиана ВБП (разница – 1,7 мес.), чем при тройном-негативном фенотипе. При этом неблагоприятном и трудно поддающемся лечению подтипе РМЖ удалось достичь контроля роста опухоли в 57% наблюдений.

Эффективность препарата была выше при назначении в более ранних, с 1 по 3, линиях при HER2-отрицательном РМЖ: ЧОО составила 24,3%, КРО – 85,7%, ВБП – 4,5 мес. Однако и в более поздних линиях частота объективного ответа достигала 15,6%, КРО – 51,6% и ВБП – 3,0 мес. Различия в частоте достижения контроля роста опухоли были статистически значимы. Этот факт свидетельствует о том, что наиболее активные препараты целесообразно назначать на ранних этапах течения болезни, тем самым обеспечивая более высокую вероятность достижения эффекта и его длительного сохранения. Это подтверждается результатами поданализа рандомизированного исследования 3-й фазы EMBRACE, в котором разница в общей выживаемости между эрибулином и группой контроля выше в более ранних линиях лечения [9].

В настоящем исследовании впервые проанализирован уникальный опыт применения комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2-положительном мРМЖ. Из 34 больных 17 имели люминальный фенотип (PЭ+ HER2+), 17 – фенотип с гиперэкспрессией HER2 (PЭ-PP-HER2+). Большая часть пациенток получали лечение в качестве 3-й и более линий. Несмотря на это, объективный эффект достигнут у 29,5% пациенток, КРО – у 79,4%, а медиана ВБП составила 5,0 мес., что на 1 мес. превосходит медиану ВБП при HER2-отрицательном РМЖ, хотя различия не достигли статистической значимости. При анализе эффективности, в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, выявлено, что частота объективного ответа в 2 раза выше в группе люминального HER2+ РМЖ, чем при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (ЧОО 41,2% vs 17,6%). Несмотря на относительно низкую ЧОО при гиперэкспрессирующем HER2 подтипе, КРО составил 70,6%. Переносимость комбинации в целом была удовлетворительной, наблюдаемые нежелательные явления оказались типичными для эрибулина. Случаев кардиотоксичности не отмечено. Комбинация эрибулина с трастузумабом может являться вариантом выбора при обоих подтипах HER2-положительного мРМЖ.

Медиана ВБП при различных подтипах РМЖ составила от 3,0 до 5,0 мес., что совпадает с данными меж-

дународных рандомизированных и наблюдательных исследований. При анализе кривых выживаемости во всех исследованиях можно выделить группу больных (15–20%) с длительным ответом на эрибулин и ВБП 8–10 месяцев и более. По нашим данным, в 32 (19%) случаях ВБП превысила 8 мес., причем у пациенток со всеми подтипами РМЖ и самой разнообразной локализацией метастазов, в том числе и в головном мозге. Максимальное время до прогрессирования составило 44 мес., пациентка в настоящее время продолжает получать эрибулин в 5-й линии. Длительные ремиссии на эрибулине, по всей видимости, могут быть связаны не только с его прямым цитотоксическим действием, но и с рядом других описанных эффектов (ингибирование эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевой клетке, влияние на сосудистую сеть опухоли, ангиогенез и др.) [10–13].

Проведенный анализ данных установил удовлетворительную переносимость препарата даже при его длительном применении. Основным видом токсичности была гематологическая, общая частота нейтропении составила 32%, III–IV степени – 13%, что значительно ниже, чем в рандомизированных исследованиях, и может быть связано с особенностями ведения и контроля пациентов в медицинских учреждениях вне рамок клинических исследований. Частота такой дозолимитирующей токсичности, как полинейропатия, составила 7%, что совпадает с международными данными. Редукция дозы потребовалась 16% пациентам, отмена терапии из-за токсичности – всего 3,6%.

Таким образом, в последние годы появление новых эффективных препаратов с цитотоксическим механизмом действия – явление редкое, но очень востребованное клиницистами, особенно для лечения диссеминированного рака молочной железы. Это расширяет арсенал лекарственных средств, последовательное применение которых позволяет улучшить результаты лечения многочисленного контингента больных.

Результаты нашего обобщенного опыта использования эрибулина свидетельствуют о его эффективности при мРМЖ при различных молекулярно-биологических подтипах и в разных линиях терапии. Целесообразно, однако, стремиться назначать эрибулин при РМЖ после антрациклинов и таксанов на более ранних этапах болезни, так как это повышает вероятность достижения длительного лечебного эффекта.

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

## Информация об авторах

**Людмила В. Манзюк**, д. м. н., профессор, в. н. с. отделения амбулаторной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Елена И. Коваленко**, к. м. н., н. с. отделения амбулаторной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Вера А. Горбунова**, д. м. н., профессор, в. н. с. отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Лариса В. Болотина**, д. м. н., заведующая отделением химиотерапии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», г. Москва

**Татьяна Ю. Семиглазова**, д. м. н., профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург

**Лариса А. Жилыева**, заведующая дневным стационаром лекарственной терапии ОБУЗ «КОКОД», г. Курск

**Юлия А. Мишина**, врач химиотерапевт ОБУЗ «КОКОД», г. Курск

**Дмитрий М. Пономаренко**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

**Виктор Е. Гольдберг**, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий отделением химиотерапии НИИ Онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

**Наталья О. Попова**, к. м. н., старший научный сотрудник, врач высшей категории отделения химиотерапии НИИ Онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

**Елена В. Карабина**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула

**Гузель З. Мухаметшина**, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

**Альфия И. Хасанова**, к. м. н., заведующая дневным стационаром № 2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

**Суфия З. Сафина**, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии № 3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

**Михаил В. Шайдоров**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ СО «ТГКБ № 5», г. Тольятти

**Любовь Ю. Владимирова**, д. м. н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Ирина С. Миташок**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Елена П. Прокофьева**, заведующая отделением химиотерапии дневного стационара ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр», г. Пенза

**Ирина В. Евстигнеева**, заведующая диспансерным отделением ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», г. Тверь

**Ирина И. Андреяшкина**, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии ГУЗ ООД № 2, г. Саратов

**Наталья А. Абрамова**, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Ирина Л. Попова**, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Антонина А. Тетерич**, заведующая дневным стационаром ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», г. Белгород

**Елена А. Гайсина**, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

**Вячеслав А. Чубенко**, к. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург

**Светлана В. Лимарева**, к. м. н., научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Наталья М. Тихановская**, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону



**Анна Э. Сторожакова**, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Наталья Ю. Саманева**, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Яна В. Светицкая**, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Татьяна А. Снежко**, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Елена А. Калабанова**, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

**Антон Ю. Повышев**, врач химиотерапевт БУ ХМАО «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск

**Инна В. Юдина**, заведующая дневным стационаром БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

**Людмила В. Воротилина**, врач химиотерапевт дневного стационара БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

**Татьяна В. Андреева**, заведующая химиотерапевтическим отделением Смоленского областного онкологического клинического диспансера

**Гарник С. Туманян**, врач онколог ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

**Антон Е. Козяков**, заведующий онкологическим отделением № 2 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

**Людмила А. Гильмутдинова**, заведующая маммологическим центром КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», г. Хабаровск

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-46-56

**For citation:** Manzyuk L.V., Kovalenko E.I., Gorbunova V.A., Bolotina L.V., Semiglazova T.Y. et al. Efficacy and safety of eribulin in various subtypes of breast cancer: data from real clinical practice in Russia. *Malignant Tumours* 2017; 3: 46–56. (In Russ.)

## Efficacy and safety of eribulin in various subtypes of breast cancer: data from real clinical practice in Russia

L. V. Manzyuk<sup>1</sup>, E. I. Kovalenko<sup>1</sup>, V. A. Gorbunova<sup>1</sup>, L. V. Bolotina<sup>2</sup>, T. Y. Semiglazova<sup>3</sup>, L. A. Zhilyaeva<sup>4</sup>, Y. A. Mishina<sup>3</sup>, D. M. Ponomarenko<sup>5</sup>, V. E. Goldberg<sup>6</sup>, N. O. Popova<sup>6</sup>, E. V. Karabina<sup>7</sup>, G. Z. Mukhametshina<sup>8</sup>, A. I. Khasanova<sup>8</sup>, S. Z. Safina<sup>8</sup>, M. V. Shaidorov<sup>9</sup>, L. Y. Vladimirova<sup>10</sup>, I. S. Mitashok<sup>10</sup>, E. P. Prokofieva<sup>11</sup>, I. V. Evstigneeva<sup>12</sup>, I. I. Andreyashkina<sup>13</sup>, N. A. Abramova<sup>10</sup>, I. L. Popova<sup>10</sup>, A. A. Teterich<sup>14</sup>, E. A. Gaisina<sup>15</sup>, V. A. Chubenko<sup>16</sup>, S. V. Limareva<sup>1</sup>, N. M. Tikhonovskaya<sup>10</sup>, A. E. Storozhakova<sup>10</sup>, N. Y. Samaneva<sup>10</sup>, Y. V. Svetitskaya<sup>10</sup>, T. A. Snezhko<sup>10</sup>, E. A. Kalabanova<sup>10</sup>, A. Y. Povyshev<sup>17</sup>, I. V. Yudina<sup>18</sup>, L. V. Vorotilina<sup>18</sup>, T. V. Andreeva<sup>19</sup>, G. C. Tumanyan<sup>20</sup>, A. E. Kozyakov<sup>21</sup>, L. A. Gilmutdinova<sup>22</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N. N. Petrov Russian Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

<sup>5</sup> Irkutsk Regional Clinical Oncology Center, Irkutsk, Russia

<sup>6</sup> Tomsk Oncology National Research Medical Center, Tomsk, Russia

<sup>7</sup> Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia

<sup>8</sup> Tatarstan Regional Clinical Oncology Center, Kazan, Russia

<sup>9</sup> Tolyatti State Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia

<sup>10</sup> Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

<sup>11</sup> Penza Regional Clinical Oncology Center, Penza, Russia

<sup>12</sup> Tver Regional Clinical Oncology Center, Tver, Russia

<sup>13</sup> Saratov Regional Oncological Center No. 2, Saratov, Russia

<sup>14</sup> Belgorod Regional Clinical Oncology Center, Belgorod, Russia

<sup>15</sup> Tyumen Medical Center «Medical City», Tyumen, Russia

<sup>16</sup> St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical (Oncological), St. Petersburg, Russia

<sup>17</sup> Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Ugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>18</sup> Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

<sup>19</sup> Smolensk Regional Clinical Oncology Center, Smolensk, Russia

<sup>20</sup> Primorsky Regional Clinical Oncology Center, Vladivostok, Russia

<sup>21</sup> Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

<sup>22</sup> Khabarovsk Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia

**Abstract:** The article presents a pooled experience of the use of eribulin in the real clinical practice of treatment of metastatic breast cancer in Russian oncological institutions. The effectiveness of the drug in monotherapy with HER2-negative breast cancer was analyzed, groups of patients with most effective use of eribulin were identified depending on the localization of metastases, the most effective lines of therapy. The effectiveness of the drug in combination with trastuzumab in HER2-positive breast cancer is described, as well as toxic reactions.

**Keywords:** metastatic breast cancer, chemotherapy, eribulin

## Information about the authors

**Ludmila V. Manziuk**, Professor, Leading Researcher of the Outpatient Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Elena I. Kovalenko**, PhD, Researcher of the Outpatient Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Vera A. Gorbunova**, Professor, Leading Researcher of the Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Larisa V. Bolotina**, PhD, Head of the Chemotherapy Department, P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

**Tatyana Y. Semiglazova**, Professor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N. N. Petrov Russian Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

**Larisa A. Zhilyaeva**, Head of the Chemotherapy Department, Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

**Yulia A. Mishina**, MD, Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

**Dmitry M. Ponomarenko**, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Irkutsk Regional Clinical Oncology Center, Irkutsk, Russia

**Viktor E. Goldberg**, Professor, Head of the Chemotherapy Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk, Russia

**Natalya O. Popova**, PhD, Senior Researcher, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk, Russia

**Elena V. Karabina**, Head of the Chemotherapy Department, Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia

**Guzel Z. Mukhametshina**, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

**Alfia I. Khasanova**, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 2, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

**Sufiya Z. Safina**, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 3, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

**Mikhail V. Shaidorov**, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Tolyatti State Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia

**Lyubov Y. Vladimirova**, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Irina S. Mitashok**, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Elena P. Prokofieva**, Head of the Chemotherapy Department of the Day Hospital, Penza Regional Clinical Oncology Center, Penza, Russia

**Irina V. Evstigneeva**, Head of the Dispensary Department, Tver Regional Clinical Oncology Center, Tver, Russia

**Irina I. Andreyashkina**, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, Saratov Regional Oncological Center No. 2, Saratov, Russia

**Natalia A. Abramova**, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Irina L. Popova**, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Antonina A. Teterich**, Head of department, Belgorod Regional Clinical Oncology Center, Belgorod, Russia

**Elena A. Gaisina**, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Tyumen Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia

**Vyacheslav A. Chubenko**, PhD, Head of the Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Scientific Practical Center of Specialized Medical Assistance (oncological), St. Petersburg, Russia

**Svetlana V. Limareva**, PhD, Scientific Researcher of the Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Natalia M. Tikhonovskaya**, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Anna E. Storozhakova**, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Natalia Y. Samaneva**, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Yana V. Svetitskaya**, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Tatyana A. Snezhko**, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Elena A. Kalabanova**, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

**Anton Y. Povyshev**, MD, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Ugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

**Inna V. Yudina**, Head of department, Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

**Lyudmila Viktorovna Vorotilina**, MD, Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

**Tatiana V. Andreeva**, Head of the Chemotherapy Department, Smolensk Regional Clinical Oncology Center, Smolensk, Russia

**Garnik S. Tumanyan**, MD, Primorsky Regional Clinical Oncology Center, Vladivostok, Russia

**Anton E. Kozyakov**, Head of the Oncology Department No. 2, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

**Lyudmila A. Gilmutdinova**, Head of department, Khabarovsk Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia

## Литература • References

- Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, pp. vii11–vii19.
- 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, Vol. 377, pp. 914–923.
- Kaufman P. A., 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, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, pp. 594–601.
- Twelves C., Awada A., Cortes J., Yelle I., Velikova G., Olivo M., Song J., Dutcus C., Kaufman P. 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 and Clinical Research*, 2016, Vol. 10, pp 77–84.
- Twelves C., Cortes J., Vandat 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, Vol. 148, pp. 553–561.
- Pivot X., Marmé F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy, *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, pp. 1525–1531.
- Wilks Sh., Puhalla 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, Vol. 14, No. 6, pp. 405–412.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). [Instructions for the medical use of the drug Halaven® (RU LP-001782 dated 28.07.2012, as amended on 08.02.2017) (In Russ.)]
- Blum J. L., Twelves C. J., 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.
- Towle M. J., Salvato K. A., Wels B. F. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71. No. 2. pp. 496–505.
- Funahashi 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, Vol. 105. No. 10. pp. 1334–1342.
- 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, Vol. 114, pp. 1212–1218.
- Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesilate 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, Vol. 110, pp. 1497–505.