



# Монотерапия эрибулином при прогрессирующем метастатическом раке молочной железы

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.В. Панферова,  
Д.Д. Мориков, Ю.А. Чапыгина, Е.А. Лихова, А.В. Шевчук

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

*Рассмотрен случай успешного применения химиотерапии эрибулином у пациентки с диссеминированным раком молочной железы, получившей ранее несколько линий гормоно- и химиотерапии.*

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

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространенным опухолям [1]. В России в 2015 г. с впервые установленным диагнозом РМЖ поставлено на учет 62 230 больных. Показатель распространенности составил 426,4 на 100 тыс. населения [2]. Приблизительные показатели заболеваемости и смертности – 84,79 и 29,34 на 100 тыс. соответственно [3]. Ежегодно в Иркутской области РМЖ диагностируют примерно у 1000 женщин. Около 10% из них на момент первичной диагностики имеют отдаленные метастазы [3, 4].

Пятилетняя выживаемость при метастатических формах рака достигает 25% [1]. После радикального лечения у 30% больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах и до 70% с метастазами развиваются рецидив и прогрессирование рака [5]. С появлением отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [6].

Выбор терапии зависит от ряда молекулярно-генетических маркеров. Перед назначением терапии все больные проходят обязательные исследования: определение в опухолевой ткани рецепторов эстрогенов, прогестерона, онкобелка HER2, антигена Ki-67, а в ряде случаев исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [7].

Согласно недавно представленным данным, в 33% случаев опухоль гиперэкспрессирует рецепторы HER2, в 71% – рецепторы эстрогенов и/или прогестерона. В 19% случаев опухоль может быть отнесена к трижды негативному раку в отсутствие экспрессии рецепторов гормонов и HER2 [8, 9]. При рецептор-негативном и гормоно-резистентном раке методом выбора является химиотерапия, но единого стандартного подхода к ее проведению нет [10].

Полихимиотерапия характеризуется увеличением количества объективных ответов и времени до прогрессирования. Вместе с тем монохимиотерапия сопряжена с меньшей токсичностью [11–13].

Учитывая, что результаты общей выживаемости сопоставимы при использовании моно- и полихимиотерапии, у пациентов без бурного прогрессирования предпочтение следует отдавать монохимиотерапии [5, 6, 14]. Эрибулин – новый нетаксановый ингибитор микротрубочек класса галихондринов. Рассмотрим случай успешного использования эрибулина в качестве монохимиотерапии у пациентки с диссеминированным РМЖ, получившей ранее несколько линий гормоно- и химиотерапии.

## Клинический случай

Пациентка Л. 1965 года рождения обратилась в Областной онкологический диспансер г. Иркутска в ноябре 2013 г. В ходе обследования выявлен рак правой молочной железы – T4N3M0, стадия IIIC. При исследовании трукат-биоптата первичной опухоли обнаружена рецептор-позитивная опухоль с отрицательным статусом HER2 – 1+. Индекс пролиферации Ki-67 – 11%. После четырех курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме AC (циклофосфамид и адриамицин) установлена локально выраженная отрицательная динамика с появлением участков распада опухоли. 4 февраля 2014 г. выполнена мастэктомия по Маддену. При гистологическом исследовании операционного материала зафиксирована инвазивная протоковая карцинома с ростом



в нижние отделы дермы, некрозами, дистрофическими изменениями клеток, лимфоидной инфильтрацией и опухолевыми эмболами в сосудах. Признаки лечебного патоморфоза 2-й степени. Из 14 исследованных лимфатических узлов в десяти обнаружены метастазы с очаговым ростом за капсулу узлов. После операции пациентке назначили адъювантную химиотерапию и гормонотерапию. Проведено шесть курсов химиотерапии доцетакселом 100 мг/м<sup>2</sup> на курс с поддержкой колониестимулирующими факторами. После этого назначен тамоксифен 20 мг/сут.

В марте 2015 г., по данным мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ), диагностирован рост метастазов в легких. 11 марта 2015 г. выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция нижней доли правого легкого. При микроскопии выявлены структуры солидной карциномы. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами TTF1, CK7, CK20, CK AE1/AE3, ER, GCDFFP15. В клетках карциномы – позитивная экспрессия CK AE1/AE3, GCDFFP15, CK7 и негативная TTF1, ER, CK20. Заключение: метастатическая карцинома молочной железы эстроген-негативная. Адъювантная гормонотерапия тамоксифеном отменена.

С апреля 2015 г. назначена химиотерапия комбинацией карбоплатина и доцетаксела. В сентябре 2015 г. зафиксировано прогрессирующее заболевание.

С сентября 2015 г. с учетом гормонально-положительного статуса первичной опухоли предпринята попытка проведения гормонотерапии анастрозолом. В ноябре 2015 г. зарегистрировано прогрессирующее заболевание.

С ноября 2015 г. назначена монотерапия гемцитабином. При оценке эффективности лечения в феврале 2016 г. отмечалось прогрессирующее заболевание в отношении метастазов в легких.

С марта 2016 г. назначена терапия эрибулином 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. По данным МСКТ, в июле 2016 г. достигнута частичная регрессия опухоли (рисунок).

Всего с 16 марта 2016 г. выполнено 11 циклов терапии эрибулином. Те-

рапию пациентка переносила хорошо. Результаты МСКТ от 13 ноября 2016 г. показали прогрессирующее заболевание.

Таким образом, продолжительность периода без прогрессирования составила восемь месяцев.

### Обсуждение

Пациентка с диссеминированным РМЖ получила несколько линий гормоно- и химиотерапии. Такая ситуация типична для реальной клинической практики.

В рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE сравнивали эффективность эрибулина с таковой терапии по выбору врача у больных, получивших ранее от двух до пяти линий химиотерапии по поводу рецидивного или метастатического РМЖ. 99% из них ранее проводилась терапия антрациклинами и таксанами, 73% – капецитабином. 84% пациенток получили по крайней мере одну линию гормонотерапии [9]. Несмотря на то что медиана выживаемости без прогрессирования не достигла статистической разницы и составила 3,7 месяца в группе эрибулина и 2,2 месяца в группе терапии по выбору врача ( $p=0,137$ ), различия в общей выживаемости оказались достоверны и существенно выше в группе эрибулина (13,1 и 10,6 месяца;  $p=0,041$ ).

В рассматриваемом случае у больной в анамнезе две линии гормонотерапии антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы, терапия антрациклинами, таксанами, препаратами платины и гемцитабином. Несмотря на тяжелую «предлеченность», удалось достичь частичной регрессии опухоли с показателем выживаемости без прогрессирования восемь месяцев.

В другое исследование III фазы были включены пациенты, получившие ранее не более трех режимов химиотерапии [15]. Эрибулин и капецитабин продемонстрировали сходные результаты по показателям общей выживаемости (15,9 и 14,5 месяца соответственно;  $p=0,056$ ) и выживаемости без прогрессирования (4,1 и 4,2 месяца соответственно;  $p=0,3$ ). Однако при подгрупповом анализе лучшие результаты были

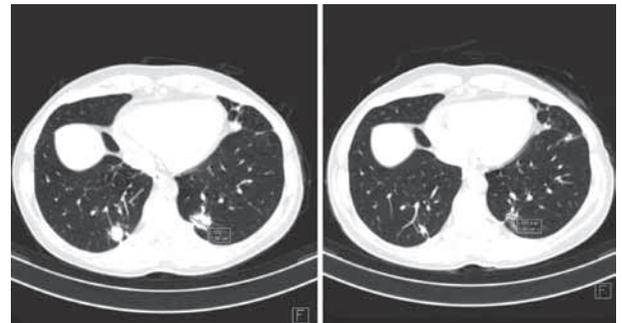


Рисунок. Метастазы в легких (слева) и частичный регресс метастазов после четырех месяцев терапии эрибулином (справа)

выявлены в группе эрибулина у пациентов с трипл-негативным раком (общая выживаемость – 14,4 и 9,4 месяца соответственно;  $p=0,01$ ), эстроген-негативным раком (14,4 и 10,5 месяца соответственно;  $p=0,02$ ) и HER2-отрицательным раком (15,9 и 13,5 месяца соответственно;  $p=0,03$ ) [16].

В данном случае пациентка имела HER2-негативный статус, а статус гормональных рецепторов был изменен на негативный при исследовании образца метастатической опухоли.

В описанном случае проведено 11 циклов терапии эрибулином. Лечение осуществлялось амбулаторно. Зарегистрированы лейкопения максимально 3-й степени и тромбоцитопения 1-й степени. В целом эрибулин хорошо переносился пациенткой и не требовал отмены, снижения доз или увеличения интервалов между курсами.

В исследовании EMBRACE из побочных эффектов наиболее часто наблюдались слабость и нейтропения. Самыми распространенными проявлениями токсичности 3–4-й степени были лейкопения, нейтропения и нейропатия [9]. Схожие данные получены и другими авторами в отношении профиля токсичности [17, 18], а также при сравнении эрибулина с капецитабином [15].

Таким образом, терапия эрибулином показывает хороший профиль безопасности и может проводиться амбулаторно или в условиях дневного стационара.

### Заключение

Эрибулин – новый нетаксановый ингибитор микротрубочек класса



галихондринов. На сегодняшний день он является единственным препаратом, который продемонстрировал в ходе клинических исследований достоверное увеличение общей выживаемости

у пациентов с диссеминированным раком молочной железы, получавших ранее таксаны и антрациклины после одной линии химиотерапии по поводу распространенного заболевания.

Приведенный случай подтверждает эффективность эрибулина в реальной клинической практике при распространенном РМЖ после нескольких линий гормоно- и химиотерапии и хорошую переносимость. ☺

## Литература

1. American Cancer Society Cancer Facts & Figures. 2015. [Accessed June 8, 2015]. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
4. Данные организационно-методического отделения ГБУЗ Областной онкологической диспансер г. Иркутск, 2016 // [www.iood.ru](http://www.iood.ru).
5. *Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. viii11–19.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2014.
7. *Борисов О.В., Вьюшков Д.М., Войццкий В.Е. и др.* Роль эрибулина в увеличении общей выживаемости больных раком молочной железы: резолюция по итогам заседания экспертного совета экспертов-онкологов Сибирского федерального округа // *Сибирский онкологический журнал.* 2015. № 4. С. 93–99.
8. *Jung S.Y., Rosenzweig M.* Sequential metastatic breast cancer chemotherapy: should the median be the message? // *Front. Public Health.* 2013. Vol. 1. № 49.
9. *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. № 9769. P. 914–923.
10. *Higgins M.J., Wolff A.C.* Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer // *Oncology (Williston Park).* 2008. Vol. 22. № 6. P. 614–623.
11. *Carrick S., Ghersi D., Wilcken N., Simes J.* Platinum containing regimens for metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 2. CD003374.
12. *O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 12. P. 2812–2823.
13. *Sledge G.W., Neuberg D., Bernardo P et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193) // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 4. P. 588–592.
14. *Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
15. *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. № 6. P. 594–601.
16. *Kaufman P.A., Cortes J., Awada A. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Suppl. 15. Abstr. 1049.
17. *Inoue K., Saito T., Okubo K. et al.* Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance // *Breast Cancer Res. Treat.* 2016. Vol. 157. № 2. P. 295–305.
18. *Болотина Л.В., Манзюк Л.В., Горбунова В.А. и др.* Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России // *Современная онкология.* 2016. Т. 18. № 3. С. 27–32.

## Eribulin Monotherapy in Progressive Metastatic Breast Cancer

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.V. Panferova, D.D. Morikov, Yu.A. Chapigina, Ye.A. Likhova, A.V. Shevchuk  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Dmitry Mikhaylovich Ponomarenko, [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

*A case of successful chemotherapy with eribulin is described in female patient with disseminated breast cancer, who previously received several hormone and chemotherapy courses.*

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

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

# ХАЛАВЕН®

## БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



### ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны<sup>1\*</sup>
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины<sup>2,3\*\*</sup>

\* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев,  $p = 0,008$ , при назначении после первой линии терапии.

\*\* по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазинем: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца,  $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivot X., et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. Chawla S., et al. Poster 163. Presented at the ASCO, June 3–7, 2016; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛПГ-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.07.2016)

**Краткая информация о препарате:** Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств.

**Показания:** Халавен® 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 адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 1,4 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень часто):** очень часто ( $\geq 1/10$  случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, alopecia, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомagnesемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, гриппоподобный синдром.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «Эйсай»  
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,  
Бизнес центр «Лотте»  
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027  
e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru

 **Халавен®**  
эрибулин  
**БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ**