

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28

Опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики

Д. В. Филоненко, А. В. Белоногов

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62

Введение: Эрибулин впервые был зарегистрирован FDA в 2010 г. в качестве 3 линии терапии у пациентов с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), ранее получивших по крайней мере 2 линии химиотерапии по поводу распространенного процесса, включавшие антрациклины и таксаны. Далее в 2011 г. ЕМА одобрила эрибулин в качестве 2 линии химиотерапии. Пациенты должны были получать антрациклины и таксаны или в адъювантном, или лечебном режиме. К настоящему времени опубликован ряд исследований, подтверждающих эффективность и безопасность препарата. В настоящей работе представлен собственный опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы: С февраля 2016 по февраль 2017 г. лечение эрибулином получили 34 пациента с прогрессирующим МРМЖ с последующей оценкой эффективности и безопасности препарата. Все больные получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (от 39 до 79 лет). Статус общего состояния по шкале ECOG на момент включения был от 0 до 2. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии эрибулином составила 5 (от 2 до 10 курсов). Пациенты получали эрибулин с первой по седьмую линии химиотерапии по поводу МРМЖ. Среднее количество пораженных органов – 2 (от 1 до 4 органов).

Результаты: Полных регрессий отмечено не было. Частичная регрессия отмечена у 26,4% (9/34) пациентов, стабилизация болезни достигнута у 32,4% (11/34). Прогрессирование болезни зафиксировано у 41,2% (14/34) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования на терапии эрибулином МРМЖ составила 4,09 (95% ДИ 2,6–6,53) месяца. Наиболее клинически значимой (3–4 степени) токсичностью стали нейтропения и полинейропатия. Нейтропения была отмечена у 14,7% (5/34), полинейропатия также у 14,7% (5/34) пациентов. 5 больным (14,7%) потребовалась редукция дозы эрибулина в связи с нейтропенией.

Выводы: Проведенный нами анализ демонстрирует, что эрибулин является активным препаратом с предсказуемым и управляемым профилем безопасности при лечении пациентов с МРМЖ в условиях реальной клинической практики. Таким образом, по нашему мнению, эрибулин может стать новым вариантом лечения пациентов с МРМЖ.

Ключевые слова: эрибулин, метастатический рак молочной железы, опыт применения, безопасность, эффективность, реальная клиническая практика

Введение

Начиная с 90-х годов прошлого столетия внимание ученых заинтересовал тот факт, что галихондрин В – натуральное вещество, выделенное из морской губки *Halichondria okadae* близ японского побережья, – обладает противоопухолевой активностью [1]. На протяжении последующих нескольких лет ученые компании Eisai разработали и синтезировали его первый синтетический аналог, впоследствии получивший название эрибулин.

Эрибулина мезилат (международное непатентованное название эрибулин) представляет собой ингибитор динамики микротрубочек нетаксанового ряда. По механизму действия он отличается от других тубулин-связывающих агентов, взаимодействуя преимущественно с небольшим числом высокоафинных сайтов на растущих плюс-концах микротрубочек [1–5], что позволяет избежать нежелательного воздействия препарата на нормальные физиологические функции микротрубочек в неопухолевых клетках

[6–7]. В отличие от других тубулин-связывающих агентов митотическая блокада эрибулином необратима, поэтому периодическое воздействие препарата приводит к стойкой утрате жизнеспособности опухолевых клеток [8].

Эрибулин изначально был зарегистрирован FDA в 2010 г. в качестве 3 линии терапии у пациенток с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), ранее получивших по крайней мере 2 линии химиотерапии по поводу распространенного процесса, включавшие антрациклины и таксаны. Далее в 2011 г. ЕМА одобрила эрибулин в качестве 2 линии химиотерапии. Пациентки должны были получать антрациклины и таксаны или в адъювантном, или лечебном режиме. Основанием для регистрации препарата стало исследование III фазы EMBRACE [9], в котором эрибулин сравнивался с терапией по выбору врача у пациенток с МРМЖ, получивших ранее не менее 2 линий химиотерапии по поводу распространенного рака, но не более

5 цитотоксических режимов в общей сложности. В данном исследовании было выявлено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) при лечении эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача. Медиана ОВ в группе эрибулина составила 13,2 месяца по сравнению с 10,5 месяца в группе терапии по выбору врача (относительный риск [ОР] 0,81; 95% ДИ 0,67 – 0,96; $p=0,01$). Эрибулин имел управляемый профиль безопасности с наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) в виде астении, утомляемости и нейтропении.

В результате эрибулин был зарегистрирован более чем в 50 странах, включая Россию, в качестве монотерапии у пациентов с мРМЖ.

Далее компания инициировала открытое рандомизированное исследование III фазы (301 исследование) по изучению эффективности эрибулина в сравнении с капецитабином при местнораспространенном или мРМЖ у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны [10].

В исследовании 301 участвовали пациентки с меньшим числом линий химиотерапии в анамнезе, чем в исследовании EMBRACE. По результатам проведенного анализа статистически значимого преимущества эрибулина над капецитабином в отношении ОВ показано не было. Однако по данным подгруппового анализа медиана ОВ была более продолжительной на фоне терапии эрибулином, чем на фоне применения капецитабина у пациенток с HER2-негативной (15,9 и 13,5 месяца соответственно, $p=0,03$) и тройной негативной формами рака молочной железы (14,4 и 9,4 месяца соответственно, $p=0,0062$) [11].

Кроме того, совокупный анализ данных двух исследований (EMBRACE и 301) с учетом HER2 статуса и тройной негативной формы заболевания (был сделан по запросу Европейского агентства по контролю оборота лекарственных средств – ЕМА) продемонстрировал, что применение эрибулина сопровождалось улучшением ОВ в общей популяции по сравнению с контрольной группой [12]. Эта эффективность в отношении увеличения ОВ сохранялась в большинстве подгрупп пациенток. Наиболее показательные результаты в увеличении ОВ наблюдались у пациентов с HER2-негативной и тройной негативной формами заболевания.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что эрибулин действительно является активным и безопасным препаратом. В связи с чем представляет большой интерес получение собственного опыта использования эрибулина. В данной работе представлен собственный опыт применения препарата эрибулин в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы

В поликлиническом отделении МГОб №62 нами проведен анализ эффективности и безопасности применения эрибулина в реальной клинической практике. С февраля

2016 по февраль 2017 г. в нашем учреждении лечение эрибулином получили 34 пациентки с прогрессирующим мРМЖ в соответствии с показаниями к применению препарата, зарегистрированного в РФ. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга, статус по шкале ECOG от 0 до 2. Все пациенты получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака.

Биологический подтип опухоли определялся по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ).

Общая характеристика больных

Характеристики пациентов представлены на рис. 1, 2, 3.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (от 39 до 79 лет). Среднее количество пораженных органов – 2 (1–4).

Методика лечения

Пациентки получали эрибулин в дозе 1,4 мг/м² внутривенно по 2–5 минут в 1 и 8 дни каждый 21-й день. В случае развития клинически значимой токсичности принималось решение о редукации дозы эрибулина до 1,1 мг/м² и далее до 0,7 мг/м². Терапия эрибулином проводилась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. При необходимости больные получали симптоматическую терапию, включая введение колониестимулирующих факторов, эритропоэтина и т.д.

Оценка результатов лечения

Целью данного анализа являлась оценка эффективности и безопасности применения эрибулина в клинической практике. Для оценки эффективности использовались частота объективных ответов (ЧОО), контроль роста опухоли (КРО), выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Отдаленные результаты лечения, такие как одно-, трехлетняя выживаемость, общая выживаемость и т.д., в нашем исследовании не оценивались.

Для оценки противоопухолевого ответа применялись различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Под полной регрессией (ПР) понимали полное исчезновение всех проявлений болезни; под частичной регрессией (ЧР) – уменьшение очагов (в наибольшем измерении) бо-

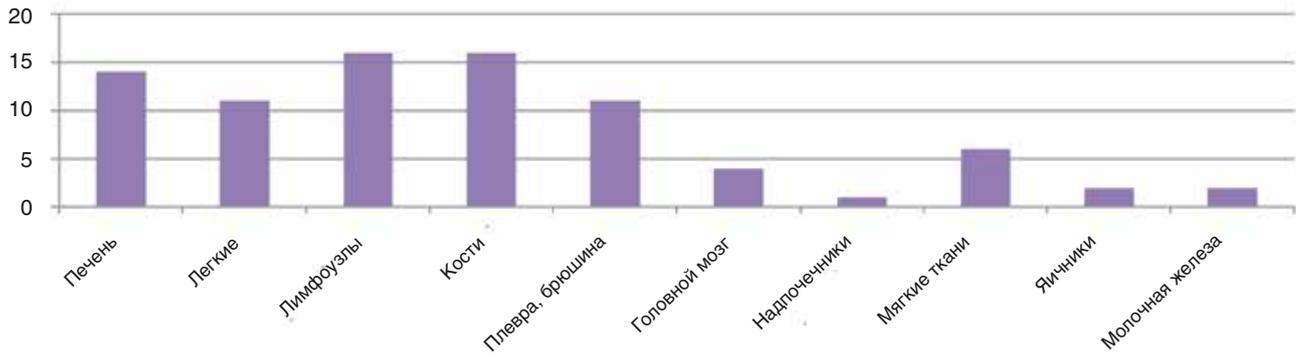


Рисунок 1. Локализация метастазов РМЖ у пациенток, получивших терапию эрибулином (n=34)

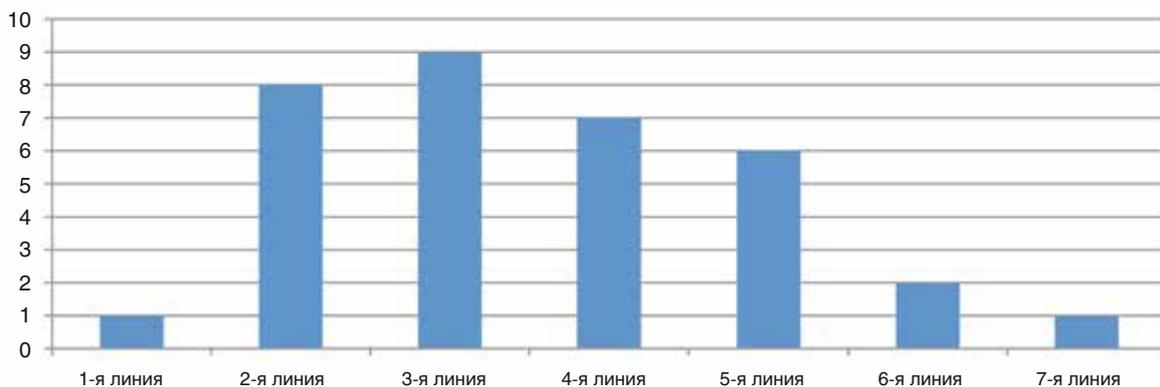


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от линии терапии эрибулином (n=34)

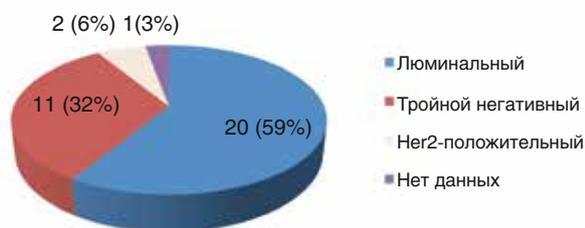


Рисунок 3. Распределение биологических подтипов мРМЖ у пациенток, получивших терапию эрибулином (n=34)

более чем на 30%; под стабилизацией болезни (СБ) – уменьшение очагов менее чем на 30% либо рост очагов не более чем на 20%; под прогрессированием болезни (ПБ) – рост очагов более чем на 20% либо появление новых очагов.

Частота объективного ответа – сумма полных и частичных регрессий.

Контроль роста опухоли – сумма полных, частичных регрессий, а также стабилизации заболевания.

Подтверждения полной или частичной регрессии в нашем анализе мы не проводили.

Выживаемость без прогрессирования измерялась с даты начала терапии до прогрессии или смерти больного и рассчитывалась по методу Каплан-Майера.

Безопасность оценивалась в соответствии с критериями Национального института рака.

Результаты

Пациентки

Исходные клинические данные пациенток представлены на рис. 1, 2, 3. Большинство пациенток (59%) имели люминальный фенотип опухоли, у 32% был тройной негативный фенотип опухоли и у 6% – HER2-положительные опухоли. У 3% больных рецепторный статус был не известен.

Пациентки получали эрибулин, начиная с первой и заканчивая 7-й линией химиотерапии. Большинство из них (27%) получили эрибулин в качестве третьей линии химиотерапии по поводу распространенного процесса.

Локализация метастазов была различной, включая метастазы в головной мозг – у 12% больных.

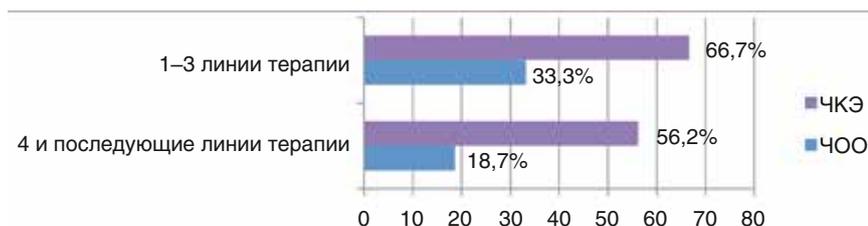
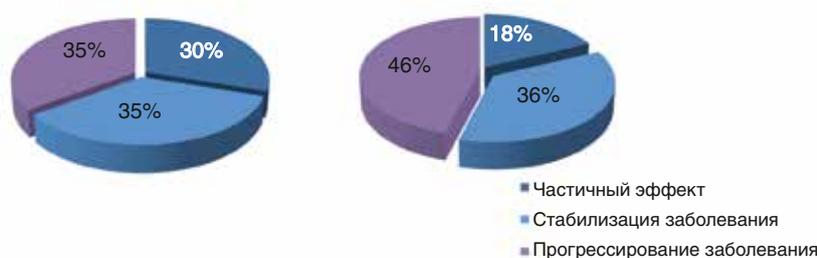
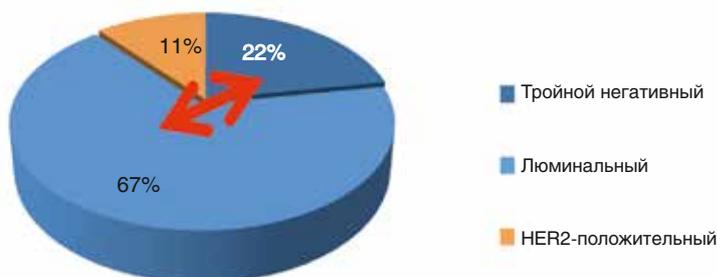
Эффективность

Среднее число проведенных курсов химиотерапии эрибулином – 5 (от 2 до 10).

Частота объективного ответа составила 26,4%, из них 26,4% – частичные регрессии, полных регрессией отмечено не было. Контроль роста опухоли составил 58,8%, из них 26,4% было частичных регрессий, 32,4% – стаби-

Таблица 1. Эффективность терапии эрибулином при мРМЖ (n=34)

Параметр	Значение	
	n	%
Полная регрессия	0	0
Частичная регрессия	9	26,4
ЧОО (ПР+ЧР)	9	26,4
Стабилизация заболевания	11	32,4
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	20	58,8
Прогрессирование заболевания	14	41,2

**Рисунок 4.** Эффективность эрибулина при мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=34)**Рисунок 5.** Эффективность терапии эрибулином в зависимости от биологического подтипа мРМЖ (слева – люминальный, справа – тройной негативный) (n=34)**Рисунок 6.** Распределение пациентов с частичной регрессией в зависимости от биологического подтипа мРМЖ (n=9)**Рисунок 7.** Эффективность эрибулина при терапии мРМЖ в зависимости от количества пораженных органов (n=34)

лизаций болезни. Прогрессирование болезни отмечено у 41,2% пациенток (табл. 1).

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

При проведении подгруппового анализа эффективности эрибулина в зависимости от биологических подтипов мРМЖ были получены следующие результаты (рис. 6). Среди пациенток с люминальным фенотипом опухоли (n=20) у 6 пациенток (30%) зарегистрированы частичные ремиссии, у 7 пациенток (35%) – стабилизация заболевания, также у 7 пациенток (35%) – прогрессирование заболевания. Среди пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли (n=11) у 2 (18%) отмечена частичная регрессия, у 4 (36%) – стабилизация заболевания и у 5 (46%) – прогрессирование заболевания (рис. 5).

В группе пациенток (n=9), у которых были зарегистрированы частичные регрессии, 6 (67%) имели люминальный фенотип опухоли, 2 (22%) – тройной негативный фенотип и 1 (11%) – HER2-положительный фенотип (рис. 6).

На рис. 7 представлен анализ эффективности эрибулина в зависимости от количества пораженных органов у пациенток с мРМЖ. Частичная регрессия и стабилизация заболевания регистрировались чаще при метастазах РМЖ в 1–2 пораженных органах по сравнению с более распространенным процессом (рис. 7).

Медиана ВВП на терапии эрибулином мРМЖ составила 4,09 (95% ДИ 2,6–6,53) месяцев (рис. 8).

Безопасность

Нежелательные явления были зарегистрированы практически у всех пациенток, получавших эрибулин.

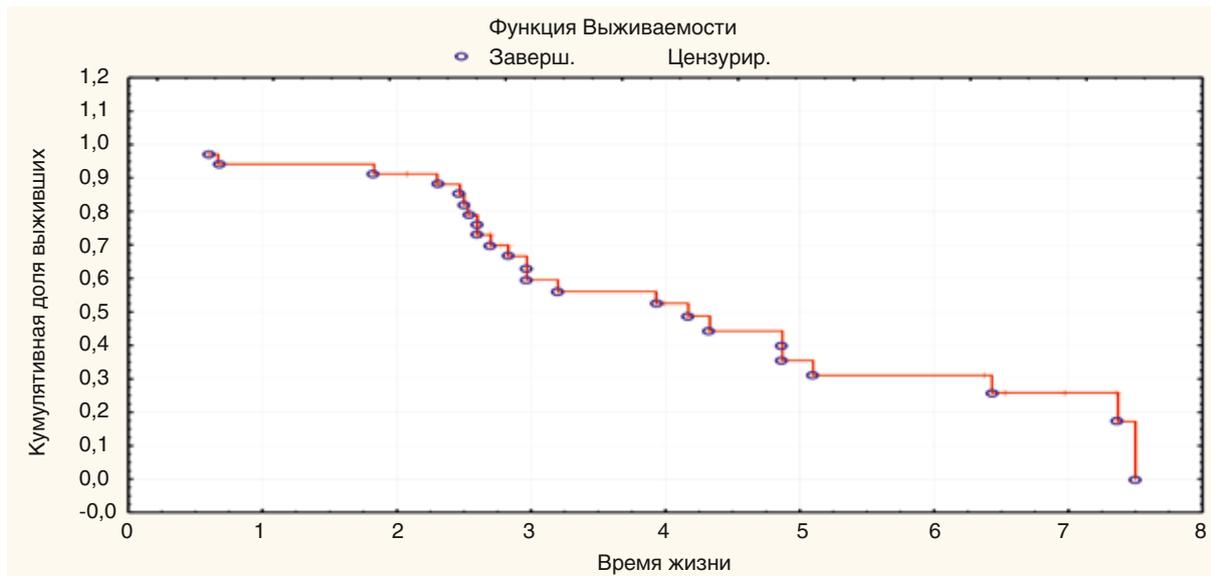


Рисунок 8. ВБП у пациенток с мРМЖ, получивших терапию эрибулином (n=34)

Наиболее частыми нежелательными явлениями оказались нейтропения, алоpecia, полинейропатия, тошнота, астения. В то же время нежелательные явления 3–4 степени отмечены лишь у 29,4% больных, среди которых 14,7% составляла полинейропатия и 14,7% – нейтропения.

Нейтропению 3–4 степени лечили приостановкой введения препарата, снижением дозы, а также введением КСФ.

5 больным (14,7%) потребовалась редукция дозы эрибулина в связи с токсичностью (нейтропения, полинейропатия). У одного пациента (2,9%) лечение было прекращено из-за нарастающей нейтропении. Летальных нежелательных явлений, связанных с лечением, на нашей практике не отмечалось.

Обсуждение

Анализ эффективности

Обобщенные данные по эффективности представлены в табл. 1. Частота объективного ответа составила 26,4%. Исходя из полученных данных, можно отметить высокую эффективность эрибулина в проведенном нами анализе. Для сравнения, ЧОО в исследовании EMBRACE составила 13% и 12% (оценка исследователя и независимая оценка) соответственно [9]; в исследовании 301 объективный ответ по оценке исследователей составил 16,1%, а по независимой оценке – 11,0% [10–11]. Высокая ЧОО в нашей работе, с одной стороны, говорит об эффективности препарата. Однако, с другой стороны, необходимо учитывать, что в нашем анализе мы не использовали критерии RECIST (что в условиях реальной клинической практики практически невозможно), как следствие, мы не подтвер-

ждали частичные регрессии через 4 недели, а сама оценка противоопухолевого ответа осуществлялась не только по КТ/МРТ, но также при помощи УЗ-диагностики, рентгенологических методов. Скорее всего, при строгом использовании критериев RECIST цифры объективного ответа были бы иными.

Также мы проанализировали зависимость объективного ответа от линии химиотерапии, в которой назначался эрибулин. Так, при назначении эрибулина в ранних линиях химиотерапии (1–3 линии) ЧОО составила 33,3%, если же эрибулин назначался начиная с четвертой линии химиотерапии и далее, ЧОО падала до 18,7%. Это также подтверждают результаты поданализа исследования EMBRACE, показавшие, что разница в ОБ между эрибулином и ТВВ выше в более ранних линиях лечения [13]. В целом эта закономерность вполне очевидна, т.к. эффективность противоопухолевых агентов всегда выше при назначении в ранних линиях лечения, чем при назначении в более поздних линиях.

При проведении подгруппового анализа лучшие результаты в отношении эффективности лечения получены среди пациенток с люминальным фенотипом опухоли (30% частичных регрессий, 35% стабилизаций заболеваний). Среди пациенток с тройным негативным фенотипом у 18% отмечена частичная регрессия, у 36% – стабилизация. Эти данные также вполне объяснимы с точки зрения биологии опухолевого роста. Люминальный фенотип опухоли имеет более благоприятное течение по сравнению с тройным негативным и Her2-позитивным фенотипами [14–17].

При оценке эффективности лечения в зависимости от количества пораженных органов выявлено, что у больных с менее распространенным опухолевым процессом (1–2 органа) отмечается более высокая эффективность

лечения (26% частичных регрессий и 42% стабилизаций заболевания) по сравнению с пациентами, у которых число пораженных органов больше (20% частичных регрессий и 20% стабилизаций заболевания).

Медиана безрецидивной (без прогрессирования) выживаемости в нашем исследовании составила 4,09 месяца, что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях EMBRACE и 301 – 3,6 и 4,1 соответственно (оценка исследователя) [9, 10, 11].

Оценка безопасности

Эрибулин имел управляемый профиль безопасности. Наиболее клинически значимыми видами токсичности (3–4 степень) были нейтропения и полинейропатия. Нейтропения составила 14,7%, полинейропатия – 14,7%. Сравнивая полученные нами результаты с данными исследований EMBRACE и 301, можно отметить, что частота полинейропатии в нашем исследовании была выше, чем в указанных исследованиях. Для сравнения, полинейропатия 3 и 4 степени в исследовании EMBRACE составила менее 9%, а в исследовании 301 – 7% [9, 10, 11]. Эти различия можно объяснить тем, что большинство пациентов в нашей работе получали эрибулин, начиная с 3 линии химиотерапии и далее (см. рис. 2), соответственно, в предшествующих линиях они уже получили таксаны, многие

из них – винкаалкалоиды, препараты платины, т. е. агенты, обладающие нейротоксичностью. Как следствие, частота и степень тяжести полинейропатии у таких пациентов будет больше.

Анализируя полученные данные по нейтропении, следует сказать, что частота нейтропении 3–4 степени в нашем анализе значительно меньше, чем в исследованиях EMBRACE и 301 (45% и 45,7% соответственно) [9, 10, 11]. Как представляется, это связано с тем, что контроль крови в нашей работе по техническим причинам осуществлялся и фиксировался перед 1 и 8 днем введения эрибулина, но не на 15 день цикла – время ожидаемого падения лейкоцитов и нейтрофилов. В связи с чем данные по количеству нейтропений у нас, скорее всего, занижены, потому что именно на вторую-третью неделю приходится максимальные лейко- и нейтропении, что в нашей работе как раз не было зафиксировано.

Фебрильных нейтропений мы не отмечали, летальных нежелательных явлений, связанных с терапией эрибулином, также не фиксировалось.

Таким образом, основываясь на собственном опыте, можно заключить, что эрибулин действительно является активным препаратом с предсказуемым и управляемым профилем безопасности, удобным в использовании (5–7-минутная инфузия). Все это заслуживает дальнейшего изучения препарата как в терапии рака молочной железы, так и в лечении других опухолевых локализаций.

Информация об авторах

Дмитрий В. Филоненко, дневной стационар № 1, МГОБ № 62, e-mail: filonenkodima@mail.ru

Александр В. Белоногов, дневной стационар № 1, МГОБ № 62

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28

For citation: Filonenko D. V., Belonogov A. V. Eribulin mesylate: our experience in a real-life clinical setting. *Malignant Tumours* 2017; 4: 21–28. (In Russ.)

Eribulin mesylate: our experience in a real-life clinical setting

D. V. Filonenko, A. V. Belonogov

Moscow City Oncological Hospital No. 62

Background: Eribulin mesylate was initially approved in 2010 by FDA as a third-line treatment for women with advanced breast cancer (ABC) pretreated with at least two lines of chemotherapy, and then in 2011 it was approved by EMA as a second-line therapy. Patients should have received an anthracycline and a taxane in either the adjuvant or metastatic setting. Since then, several studies have been conducted confirming its efficacy and safety. We report our experience of using eribulin in our centre in a real-life clinical setting.

Materials and methods: 34 patients with ABC were enrolled to receive eribulin. From February 2016 to February 2017, patients were treated with standard doses of eribulin and evaluated for toxicity and responses. All of them had previously received anthracyclines and taxanes in either the adjuvant or metastatic setting. Median age was 60 years (range: 39–79). ECOG performance status was 1 or 2 at the time of enrollment. Median number of cycles of eribulin was 5 (range 2–10). Patients received eribulin from first-line chemotherapy to seventh-line chemotherapy for ABC. Median number of involved visceral organs was 2 (range 1–4).

Results: There were no complete responses. Partial responses were achieved in 26.4% (9/34), stabilization of the disease in 32.4% (11/34) and progression of the disease in 41.2% (14/34) of patients. The median progression-free survival was 4.09 months (range: 2.6–6.53). Main toxicities (grade 3–4) included peripheral neuropathy and neutropenia. Neuropathy was marked in 14.7% (5/34) and neutropenia in 14.7% (5/34) of patients. Dose reductions were required in 14.7% (5/34) of patients because of neutropenia.

Conclusion: Our experience shows that eribulin has clinical activity as well as satisfactory tolerability in unselected patients in a real-life clinical setting. Thus, in our opinion, eribulin can represent a new option in treatment of ABC patients.

Keywords: eribulin, advanced breast cancer, experience, safety, efficacy, real-life clinical setting

Information about the authors

Dmitriy V. Filonenko, Day Hospital No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 62, e-mail: filonenkodima@mail.ru

Aleksandr V. Belonogov, Day Hospital No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 62

Литература • References

1. Towle M. J., Salvato K. A., Budrow J. et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B, *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, pp. 1013–1021.
2. Kuznetsov G., Towle M. J., Cheng H. et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389, *Cancer Res.*, 2004, Vol. 64, pp. 5760–5766.
3. Jordan M. A., 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, Vol. 4, pp. 1086–1095.
4. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L. et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase, *Mol. Cancer Ther.*, 2008, Vol. 7, pp. 2003–2011.
5. Smith J. A., Wilson L., Azarenko O. et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability, *Biochemistry*, 2010, Vol. 49, pp. 1331–1337.
6. Wozniak K. M., Nomoto K., Lapidus R. G. et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 3952–3962.
7. Thadani-Mulero M., Nanus D. M., Giannakakou P. Androgen receptor on the move: Boarding the microtubule expressway to the nucleus, *Cancer Res.*, 2012, Vol. 72, pp. 4611–4615.
8. 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, pp. 496–505.
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, pp. 914–923.
10. 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.
11. 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.
12. 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, Vol. 27, pp. 1525–31.
13. 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.

14. Cheang M., Chia S., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009, Vol. 101, pp. 736–750.
15. Hammond M., Hayes D., Wolff A. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, pp. 1152–1162.
16. Perou C., Sorlie T., Eisen M. et al. Molecular portraits of human breast tumours, *Nature*, 2000, Vol. 406, pp. 747–752.
17. Blows F. M., Driver K. E., Schmidt M. K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies, *PLoS Medicine*, 2010, No. 7 (5).

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