

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-100-104

Резолюция по итогам экспертного совета «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ»

Е. В. Артамонова¹, Л. В. Болотина², В. А. Горбунова¹, И. А. Демидова³, Н. В. Жуков^{4,5}, Л. Г. Жукова¹, Л. В. Манзюк¹, Т. Ю. Семиглазова^{6,7}

1. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), Москва, Россия
2. «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», Москва, Россия
3. Московская клиническая онкологическая больница № 62, Москва, Россия
4. Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Москва, Россия
5. «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия
6. ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия
7. ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Представлены результаты заседания экспертного совета «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ», состоявшегося 16 мая 2017 года с целью обсуждения новых данных в отношении механизма действия эрибулина, российского опыта применения препарата в реальной клинической практике и получения экспертного мнения относительно перспективных направлений изучения эрибулина при раке молочной железы.

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, эрибулин

16 мая 2017 года в Москве состоялось совещание экспертов-онкологов по теме «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ», в рамках которого были обсуждены новые данные в отношении механизма действия эрибулина, российский опыт применения препарата в реальной клинической практике и перспективные направления изучения эрибулина при раке молочной железы (РМЖ).

Приглашенный эксперт профессор Bruce Littlefield, руководитель экспериментальной лаборатории Eisai в США, специалист по доклиническим исследованиям эрибулина, представил последние данные по изучению механизма действия эрибулина, после чего эксперты обсудили их клиническое значение.

Эрибулин был одобрен FDA в 2012 году. На сегодняшний день препарат представлен в 32 странах мира, в России он появился в 2013 году. В настоящее время 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. Эрибулин также показан пациентам с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты) [1].

С момента регистрации эрибулина продолжалось изучение различных аспектов его механизма действия.

Как известно, данный препарат относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. По структуре эрибулин представляет собой упрощенный синтетический аналог галиходрина В – натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae* [1].

Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых сегрегатив, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимиотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования митотических веретен, что в итоге приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза [1, 2].

По результатам исследований последних 3 лет было установлено, что, помимо основного антимиотического действия, у эрибулина есть еще и компоненты немитотического воздействия на опухоль, которые могут изменять ее природу. Эти дополнительные эффекты включают ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [1, 3, 4].

Проведенные доклинические исследования в модели *in vivo* показали, что инверсия эпителиально-мезенхимального перехода уменьшает инвазивность опухолевых клеток, снижает миграцию и, как результат, количество метастатических очагов данных клеток в легких [5]. Влия-

ние эрибулина на эпителиально-мезенхимальный переход опухоли ведет к снижению её резистентности, повышая чувствительность к терапии, проводимой как одновременно с эрибулином, так и после него. Интересные результаты эксперимента были освещены профессором Bruce Littlefield в рамках изучения противоопухолевой активности эрибулина и паклитаксела в зависимости от последовательности их назначения. Было показано, что назначение паклитаксела после применения эрибулина более эффективно по сравнению с терапией паклитакселом без предшествующей терапии эрибулином [6]. На основании полученных результатов можно сделать предположение об изменении перфузии опухоли и возможном увеличении эффективности проводимой терапии даже после назначения эрибулина.

В постерном докладе на ежегодной встрече AACR (American Association of Cancer Research) в 2016 году были представлены новые данные. В частности, показана статистически значимая корреляция между клинической эффективностью эрибулина и изменением таких маркеров иммунологического ответа, как PDL-1, FOXP3 [7]. Полученные данные легли в основу дальнейшего изучения иммуноопосредованных механизмов действия эрибулина и оценки его эффективности в комбинации с иммуноонкологическими препаратами при мРМЖ.

Эксперты обсудили представленные данные по новым аспектам механизма действия эрибулина и дали оценку их клинической значимости, прежде всего, с точки зрения последовательности его назначения с другими противоопухолевыми препаратами. Эксперты пришли к выводу, что, поскольку эрибулин обладает не только антимиотическим действием, но и, по сути, может менять природу опухоли, способствуя более благоприятному развитию опухолевого процесса, а также усиливает воздействие проводимой после него терапии, необходимы рандомизированные исследования по изучению целесообразности применения эрибулина в более ранних линиях лечения диссеминированного РМЖ.

Профессор В. А. Горбунова поделилась российским опытом применения эрибулина в условиях реальной клинической практики в 25 федеральных и муниципальных лечебных учреждениях России. Экспертами была представлена информация о 168 пациентах с морфологически верифицированным диагнозом мРМЖ.

Медиана возраста больных составила 53 года, практически половина больных имели более 2 метастатических очагов (43,5%). Наиболее часто метастазы были диагностированы в легких, костях и печени. Медиана числа предшествующих эрибулину линий химиотерапии составила 2, при этом 92,3% получили в анамнезе антрациклины и таксаны, 41% – также капецитабин. По результатам иммуногистохимического анализа, 42% пациенток имели люминальный тип РМЖ, 33% – тройной негативный РМЖ, 20% – HER2-положитель-

ный РМЖ, данных иммуногистохимического анализа не имелось только у 5% пациенток.

При HER2-отрицательном РМЖ эрибулин назначался чаще всего в 3-й линии ХТ (35%), также около трети больных получили лечение эрибулином в 1-й* и во 2-й линиях ХТ, остальным назначалось лечение эрибулином в 4-й и последующих линиях, максимально до 9-й линии.

При HER2-отрицательным РМЖ полная регрессия была достигнута у 3% больных, частичная регрессия – у 17%, стабилизация заболевания – у 48% больных, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,0 месяца (95% ДИ 2,02–7,85). При этом эффективность терапии эрибулином коррелировала с линией терапии, в которой был назначен эрибулин. При назначении эрибулина в 1–3 линиях ХТ частота объективного ответа (ЧОО) составила 24,3%, ЧОО и стабилизация заболевания – 71,4%, при этом при назначении эрибулина в 4-й и последующих линиях ЧОО была ниже – 14,3%, ЧОО и стабилизация заболевания – 38,1%. Также при назначении эрибулина в более ранних линиях была выше медиана ВБП – 4,74 месяца (95% ДИ 2,61–8,01) по сравнению с медианой ВБП при поздних линиях – 3,0 (95% ДИ 1,91–5,87).

Медиана возраста 34 больных с HER2-положительным РМЖ, получивших эрибулин в комбинации с трастузумабом, составила 50 лет*. Диапазон курсов эрибулина у данной группы варьировался от 2 до 22 (медиана числа курсов – 5). При оценке эффективности 6% больных с HER2-положительным РМЖ имели полную регрессию, 23,5% – частичную регрессию, 50% – стабилизацию заболевания. Медиана ВБП составила 5,0 месяцев (95% ДИ 2,6–8,2).

Необходимо отметить, что у 26 пациенток наблюдался длительный ответ на эрибулин, продолжительность лечения у них составила 8 месяцев и более. Эти пациентки имели разные биологические подтипы РМЖ, половина из них получала эрибулин в рамках стабилизации заболевания. При этом одна пациентка с тройным негативным РМЖ получила 40 курсов эрибулина и продолжает его получать, еще одна пациентка получила 22 курса эрибулина в комбинации с трастузумабом при HER2-положительном РМЖ.

Из нежелательных явлений при использовании эрибулина наиболее часто отмечались нейтропения (у 19% пациенток – 1–2 степени, у 13% – 3–4 степени), тромбоцитопения (у 4% пациенток – 1–2 степени, у 9% – 3–4 степени), анемия – у 7% пациенток и периферическая полинейропатия – также у 7%. Потребовалась редукция дозы эрибулина до 1,1 мг/м² в связи с токсичностью 25 пациенткам (15%).

Профессор В. А. Горбунова, суммируя клинический опыт, сделала следующие выводы: эффективность терапии эрибулина в реальной клинической практике соответствует международным рандомизированным исследованиям; эффективность эрибулина в ранних

линиях лечения выше, чем в более поздних; существует подгруппа больных (около 20%) с различными биологическими подтипами опухоли, у которых независимо от линии регистрируется ответ на терапию и длительное его сохранение (более 8 месяцев); эрибулин имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет проводить лечение до прогрессирования заболевания и при необходимости комбинировать его с другими препаратами.

Ведущий научный сотрудник РОНЦ имени Н.Н. Блохина Л.Г. Жукова напомнила о результатах основных регистрационных исследований эрибулина в монотерапии при диссеминированном РМЖ: EMBRACE, 301 исследование и их обобщенный анализ [8–10]. По данным обобщенного анализа, наибольшее преимущество в плане увеличения общей выживаемости по сравнению с терапией по выбору врача и капецитабином получили пациенты с тройным негативным и HER2-отрицательным РМЖ [10].

В своем докладе Л.Г. Жукова представила последние данные исследований комбинаторных режимов эрибулина с целью выявления дальнейших перспектив изучения и использования эрибулина при диссеминированном РМЖ. В июне 2016 года в обновленную инструкцию по применению эрибулина в разделы по фармакодинамике и особым указаниям была добавлена информация об эффективности и безопасности комбинации эрибулина с капецитабином и трастузумабом [1]. Эти изменения были сделаны на основании результатов 2 фазы исследований эрибулина в данных комбинациях. В 203 исследовании эрибулин в комбинации с капецитабином получили 42 пациентки с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые имели в анамнезе от 1 до 3 предшествующих линий ХТ, включавших антрациклины и таксаны. В данном исследовании ЧОО составила 42,9%, частота клинической эффективности – 57,1%, медиана ВВП – 7,1 месяца (95% ДИ 4,4–9,8). Из побочных явлений данной комбинации наиболее часто встречались нейтропения (3–4 степени – 66,7%), ладонно-подошвенный синдром (все степени – 26,2%), периферическая полинейропатия (все степени – 23,8%) и диарея (все степени – 21,4%).

Большое практическое значение имеют комбинации эрибулина с таргетными препаратами для лечения HER2-положительного РМЖ. В 208 исследовании оценивалась эффективность и безопасность комбинации эрибулина с трастузумабом в первой линии химиотерапии местно-распространенного или метастатического HER2-положительного РМЖ [12]. Применение данной комбинации в первой линии позволило достичь ЧОО в 71,2% случаях и медианы ВВП 11,6 месяцев (95% ДИ 9,1–13,9), что сопоставимо по эффективности с режимами «трастузумаб с винорельбином» или «трастузумаб с паклитакселом». При этом профиль безопасности был приемлемым и сопоставим с известными

профилями безопасности эрибулина и трастузумаба в других исследованиях [12]. В конце 2016 года на конгрессе в Сан-Антонио были представлены результаты японского исследования комбинации эрибулина, трастузумаба и пертузумаба у 52 пациенток с местно-распространенным и метастатическим HER2-положительным РМЖ. Из них 53,3% пациенток имели положительный гормональный рецепторный статус, в анамнезе 36,7% пациенток получили лечение пертузумабом, 23,3% – лапатинибом, 23,3% – TDM-1. Применение комбинации эрибулина, пертузумаба и трастузумаба у больных с HER2-положительным РМЖ, ранее получивших таксаны, позволило получить ЧОО в 34,8% случаях и ЧКЭ – в 60,9%. При этом ВВП коррелировала с предшествующей терапией TDM-1, и при ее отсутствии медиана ВВП составила 45,6 недель. Профиль безопасности данной комбинации был приемлемым и сопоставим с известными профилями эрибулина, трастузумаба и пертузумаба [13].

Эрибулин также изучался в комбинации с бевацизумабом. В исследовании ESMERALDA данную комбинацию получили 60 больных с HER2-отрицательным, местно-распространенным или метастатическим РМЖ в первой линии химиотерапии. Комбинация эрибулина с бевацизумабом позволила достичь ЧОО в 46% случаях, 1-летней ВВП – в 32% случаях, медианы ВВП – 8,3 месяца (95% ДИ 7,0–9,6). Из нежелательных явлений данной комбинации надо отметить нейтропению 3–4 степени в 26% случаев, периферическую полинейропатию 3–4 степени у 7% больных [14].

Одним из наиболее перспективных направлений в изучении эрибулина является его комбинация с препаратами иммунной терапии, в частности с пембролизумабом. В конце 2016 года на конференции в Сан-Антонио были представлены предварительные результаты I–II фазы исследований данной комбинации у 39 пациенток с тройным негативным РМЖ, получивших не более 2 предшествующих линий химиотерапии. Частота объективного ответа при использовании данной комбинации в первой линии терапии составила 41,2% и ЧКЭ – 47,1%. При этом степень экспрессии PD-L1 не являлась прогностическим фактором эффективности, а переносимость данного режима была приемлемой [13]. Данная комбинация находится в процессе дальнейшего изучения, результаты будут представляться на международных конгрессах.

Резюмируя итоги экспертного совета, участники сформулировали следующие выводы:

1. Дополнительные аспекты механизма действия эрибулина объясняют высокую клиническую эффективность препарата и в монотерапии, что проявляется в увеличении общей выживаемости пациентов с диссеминированным РМЖ, и обосновывают целесообразность назначения эрибулина в более ранних ли-

- ниях лечения (начиная со 2-й линии терапии мРМЖ, после антрациклинов и таксанов).
- Клинический опыт из российской практики подтверждает данные об эффективности и безопасности эрибулина, ранее полученные в международных клинических исследованиях.
 - Монотерапия является одним из оптимальных режимов использования эрибулина при диссеминированном РМЖ. В определенных случаях является оправданным применение эрибулина в комбинации с другими препаратами. Данные, полученные в рамках клинических исследований, позволяют рассматривать комбинацию трастузумаба и эрибулина в качестве эффективной опции для лечения пациентов с HER2-положительным мРМЖ.

- Одним из наиболее перспективных направлений изучения эрибулина является использование препарата в комбинации с иммунной терапией. Данный подход оправдан с точки зрения потенцирования иммунного ответа. Высокая эффективность комбинации эрибулина с пембролизумабом была продемонстрирована при терапии тройного негативного мРМЖ в рамках исследования 2-й фазы и, безусловно, требует дальнейшего изучения.

**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.*

Информация об авторах

Елена В. Артамонова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии, e-mail: artamonovae@mail.ru

Лариса В. Болотина, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии, e-mail: lbolotina@yandex.ru

Вера А. Горбунова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии

Ирина А. Демидова, к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией Московской клинической онкологической больницы № 62 Департамента Здравоохранения города Москвы

Николай В. Жуков, д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Людмила Г. Жукова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей

Людмила В. Манзюк, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии

Татьяна Ю. Семиглазова, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-100-104

For citation: Artamonova E.V., Bolotina L.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Zhukov N.V. et al. Resolution of the Advisory board “Prospects for the study and use of eribulin in advanced breast cancer”. Malignant Tumours 2017; 2: 100–104. (In Russ.)

Resolution of the Advisory board “Prospects for study and use of eribulin in advanced breast cancer”

E. V. Artamonova ¹, L. V. Bolotina ², V. A. Gorbunova ¹, I. A. Demidova ³, N. V. Zhukov ^{4,5}, L. G. Zhukova ¹, L. V. Manzyuk ¹, T. Y. Semiglazova ^{6,7}

1. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

2. P. Herzen Moscow Oncology Research Institute of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

3. Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia

4. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

5. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

6. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

7. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract: The article presents the results of the meeting of the Advisory board “Prospects for study and use of eribulin in advanced breast cancer”, held on May 16, 2017, to discuss new data on the eribulin mechanism of action, the Russian experience with eribulin in real clinical practice and obtain expert opinions on the perspectives of study of eribulin use for breast cancer.

Key words: advanced breast cancer, eribulin

Information about the authors

Elena V. Artamonova, PhD, the Leading researcher of the outpatient chemotherapy department, e-mail: artamonovae@mail.ru

Larisa V. Bolotina, PhD, the Head of the chemotherapy department, e-mail: lbolotina@yandex.ru

Vera A. Gorbunova, Professor, the Leading researcher of the chemotherapy department

Irina A. Demidova, PhD, the Head of the Molecular genetic laboratory

Nikolay V. Zhukov, PhD, the Head of the department of optimization of treatment for adults and children with cancer

Ludmila G. Zhukova, PhD, the Leading researcher of the chemotherapy and combined treatment of malignant tumors department

Ludmila V. Manzyuk, Professor, the Leading researcher of the outpatient chemotherapy department

Tatiana Yu. Semiglazova, Professor, the Head of the innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation department in N.N. Petrov FSBI SRI of Oncology of RMH, Professor of oncology department in SBEI HPE I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of RMH.

Литература • References

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Halaven® (RU LP-001782 от 28.07.2012, s izmeneniyami ot 08.02.2017). (In Russ.)].
2. 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.
3. 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.
4. Ueda S., Saeki T., Takeuchi H. et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients a comparison to bevacizumab, *Br. J. Cancer*, 2016, Vol. 114, No. 11, pp. 1212–1218.
5. 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.
6. Ozawa Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Suppression of Metastasis and Improvement of Drug Distribution by Eribulin Mesylate, *EORTC-NCI-AACR, Barcelona*, 2014, Vol. 5, p. 17.
7. Goto V., Kashiwagi S., Asano Y. et al. Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer, *AACR*, 2016 [Abstr. #5127].
8. 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, No. 9769, pp. 914–923.
9. Kaufman P. A., Cortes J., Awada A. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, No. 6, pp. 594–601.
10. Pivot X., Marme 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.
11. 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.
12. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer, *Clin. Breast Cancer*, 2014, Vol. 14, No. 6, pp. 405–412.
13. Araki K. et al. Eribulin Should be a Candidate Strategy in Combination with Pertuzumab Plus Trastuzumab for Taxane Pretreated HER2-Positive Advance Breast Cancer, *SABCS*, 2016 [Abstr. P5-15-11].
14. Hardy-Bessard A., Brocard F., Leheurteur M. et al. ESMERALDA: 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 [Abstr. #3730].
15. Tolaney 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].