

ГЛАВА VIII

Адьювантная химиотерапия рака молочной железы

Успех адьювантной терапии в снижении риска рецидива и смертности от РМЖ установлен для химиотерапии и в последнее время для трастузумаба [EBCTCG, 2005]. Berry et al. (2005) установили, что по крайней мере половину от значительного сокращения смертности от РМЖ, наблюдающегося за последние 30 лет в США и некоторых странах Западной Европы, следует отнести к широкому применению адьювантной системной терапии [Berry, 2006]. Оксфордский общий обзор (overview) практически всех клинических испытаний при раннем (операбельном) РМЖ, проведенный группой EBCTCG, демонстрирует эффективность химиотерапии в сокращении рецидивирования на 30% и смертности от РМЖ на 20%.

В недавно опубликованном обзоре EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) указывается, что относительная польза от применения химиотерапии идентична во всех подгруппах вне зависимости от возраста, стадии заболевания, гистологической степени злокачественности и статуса рецепторов эстрогенов [EBCTCG, 2012]. Это наблюдение противоречит результатам отдельных исследований как в адьювантном, так и в неадьювантном режиме, а также представлениям о биологии РМЖ. Также необходимо принимать во внимание, что многие исследования, включаемые в обзор EBCTCG, не содержат полных данных по экспрессии ER, в частности, количественной оценки методом ИГХ. Более того, в эти исследования включались пациенты более высокого риска, нежели сегодняшние пациенты, кроме того, проводимая эндокринотерапия по сегодняшним стандартам может считаться субоптимальной. Однако все эти противоречия могут быть отброшены при принятии во внимание того факта, что при равной относительной пользе абсолютная польза, получаемая от применения

адьювантной химиотерапии, существенно варьирует. Индивидуальный риск определяется принадлежностью к биологическому подтипу и степени распространенности заболевания. Например, абсолютная польза от применения адьювантной химиотерапии при раннем РМЖ люминального А-типа очень мала и должна быть сбалансирована с потенциальными краткосрочными и долгосрочными нежелательными эффектами химиотерапии. В соответствии с рекомендациями St. Gallen 2015 г. указывается, что для случаев ER-позитивного РМЖ с неоднозначными показаниями для проведения химиотерапевтического лечения решение о системной адьювантной терапии должно основываться на определении подтипа (ИГХ-фенотипа) РМЖ [В.Ф. Семиглазов, 2015; Coates, 2015]. В основе классификации лежит определение ER/PR, HER2 и Ki-67 с селективным применением геномных тестов (при их доступности), в частности OncoTypeDX, MammaPrint, Prosigna ROR и EndoPredict [Drukker, 2013].

Ожидая результаты проводящихся клинических испытаний и несмотря на результаты Оксфордского обзора, Панель экспертов St. Gallen почти единодушно высказала мнение о том, что относительными показаниями для включения адьювантной цитотоксической химиотерапии для пациентов с люминальными типами заболевания являются: 3-я степень гистологической злокачественности (G3), метастазы в 4 и более лимфоузлах, низкое окрашивание гормональных рецепторов (<20%), высокий ($\geq 30\%$) Ki67, экстенсивная лимфососудистая инвазия. Большинство экспертов не считает, что метастатическое вовлечение 1–3 лимфоузлов или возраст моложе 35 лет являются абсолютными показаниями для такого лечения.

Панель экспертов не считает, что химиотерапия должна быть рекомендована всем больным

с люминальным В-подтипом РМЖ. В частности, в химиотерапии не нуждаются больные с низкими значениями шкалы риска OncoType DX®, MammaPrint®, PAM-50 ROR® или EndoPredict®. Мнения экспертов разделились по поводу в отношении показаний к химиотерапии при промежуточных значениях шкалы риска OncoType DX® (RS 11-20).

При люминальном В-подтипе РМЖ эксперты рекомендуют при наличии показаний к химиотерапии включение антрациклинов и таксанов. При люминальном А-подтипе рекомендуются «старые» режимы, такие как AC и CMF [Hart, 2015]. Некоторые эксперты считают, что больным группы высокого риска предпочтительнее дозо-уплотненные режимы химиотерапии с поддержкой гранулоцит-колониестимулирующими факторами (Г-КСФ).

Панель экспертов считает, что при трижды негативном РМЖ химиотерапия должна включать антрациклины и таксаны, несмотря на отсутствие доказательств из рандомизированных испытаний. Панель экспертов рассматривает платиносодержащие схемы химиотерапии только при наличии мутации BRCA, однако большинство членов Панели считают, что стандартная антрациклин- и таксаносодержащая химиотерапия необходима всем таким пациентам. Платиносодержащие режимы не должны использоваться рутинно у пациентов без мутации BRCA. В отношении значения дозо-уплотненной химиотерапии с поддержкой факторами роста мнения экспертов разделились.

Панель экспертов почти единогласно считает, что пациентам с HER2-позитивным РМЖ 2-й стадии необходима химиотерапия, содержащая антрациклины и таксаны, с анти-HER2 терапией, причем при химиотерапии таксанами анти-HER2 терапия должна быть назначена одновременно.

Адьювантная химиотерапия существенно снижает риск рецидива и смерти у пациентов с операбельным РМЖ, особенно при последовательном использовании антрациклин-таксановых режимов [Henderson, 2003; Mamounas, 2005; Sparano, 2015]. Исследование E1199 под эгидой ECOG было разработано для сравнения типа таксанов (паклитаксел и доцетаксел) и режима их введения (каждые 3 нед. и еженедельно), используя дизайн 2 x 2 в адьювантной терапии РМЖ 2-й и 3-й стадии. Первоначальный доклад показал, что последовательное

еженедельное применение 12 курсов паклитаксела 80 мг/м² после 4 циклов доксорубина и циклофосфида каждые 3 нед. значительно улучшает показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) (HR, 0,79; p = 0,006) и ОВ (HR, 0,76; p = 0,01) по сравнению с 4 курсами паклитаксела (175 мг/м² каждые 3 нед.). Тем не менее не было различий при сравнении типа таксанов (паклитаксел и доцетаксел) [Sparano, 2008]. Кроме того, анализ показал преимущества еженедельного введения паклитаксела независимо от гормонально-рецепторного статуса HER2-негативных опухолей.

Первоначальные данные проекта E1199 были представлены после медианы наблюдения 5,3 года. В настоящее время опубликованы данные второго сравнительного анализа, предоставляющие информацию о клиническом наблюдении за десятилетний период всех 4-х групп. За 10-летний период наблюдения после установки диагноза была собрана информация о возникновении позднего рецидива заболевания (свыше 5 лет), обычно наблюдающегося при гормон-рецептор-позитивных опухолях [47], она служит своего рода эталоном для принятия решения и мультипараметрических анализов [В.Ф. Семиглазов, 2015; Olivotto, 2005; Paik, 2006].

В сообщении Sparano et al. [2015] представлена детальная информация о результатах лечения при медиане наблюдения в 12,1 года [Martin, 2015; Sparano et al., 2015]. Химиотерапия AC X 4 с последующим переходом на еженедельный паклитаксел ассоциируется со значительным улучшением показателя безрецидивной выживаемости (отношение рисков [HR] 0,84; p = 0,011), хотя улучшение является менее значимым, нежели результат, полученный при первом анализе (HR 0,73). Наблюдавшееся ранее (через 5 лет) улучшение показателя общей выживаемости (HR 0,87) более не является статистически значимым по сравнению с контрольной группой (AC X 4 с последующим переходом на паклитаксел 1 раз в 3 нед.). Sparano [2015] пришел к выводу, что обнаруженная польза от применения паклитаксела в еженедельном режиме была качественно идентичной, но количественно менее выраженной при более длительном периоде наблюдения. Причина этого очевидного снижения пользы от еженедельного применения паклитаксела при длительном периоде наблюдения

неясна. Ежегодный показатель соотношения риска рецидива РМЖ вариабелен с течением времени. Пиковые значения достигают 3% в год между 2-м и 3-м годом после проведения хирургического лечения и снижаются до 1–2% в период с 6-го до 8-го года [Jatoi et al., 2011]. Хронология риска рецидива различается в зависимости от биологического подтипа: гормон-рецептор-негативные опухоли (особенно трижды негативные опухоли) в основном рецидивируют в течение первых 5 лет наблюдения, в то время как пациентки с гормон-рецептор-позитивными / HER2neu-негативными опухолями, получающие адъювантную химиотерапию, имеют более низкий, но постоянный риск рецидива с течением времени [Dent, 2007; Liedtke, 2008]. В ряде исследований сообщалось о том, что улучшение показателей выживаемости при применении химиотерапии является более значимым при ER-негативных опухолях [Beugy, 2006]. При условии, что химиотерапевтическое лечение обладает наибольшей абсолютной пользой при ER-негативных опухолях и поскольку эти пациенты имеют больший риск рецидива, особенно в течение первых 5 лет от момента хирургического лечения, можно предположить, что основная польза, получаемая от применения наилучшего таксан-содержащего режима, выше при более краткосрочном периоде наблюдения. К тому же способность адъювантной гормонотерапии снижать риск рецидива при гормонозависимом (ER+) РМЖ может затруднить оценку эффективности химиотерапии у данной группы пациентов и в общей популяции. Аналогичное снижение пользы адъювантной химиотерапии с течением времени отмечено в двух других исследованиях адъювантного применения таксанов: North American Intergroup Trial C9741 [Citron, 2003; Hudis, 2005] и финском исследовании FinXX [Joensuu, 2009, 2011].

Происходящее с течением времени снижение эффективности адъювантного применения паклитаксела в еженедельном режиме, обнаруженное в исследовании EOCG 1119 и в других исследованиях, должно приниматься во внимание с особой осторожностью, особенно с учетом того, что аналогичное снижение эффективности не было отмечено в том же исследовании EOCG при применении доцетаксела 1 раз в 3 нед. В трех других исследованиях

адъювантного применения таксанов с длительным периодом наблюдения (US Oncology 9735, The Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Mama [GEICAM] 9906 и Breast Cancer International Research Group [BCIRG] 001) не было отмечено снижения пользы от применения таксанов при периоде наблюдения от 7 до 10 лет при сравнении с ранними результатами [Jones, 2009; Mackey, 2013; Martin, 2015]. Таким образом, остается неясным, является ли это снижение эффективности адъювантной химиотерапии с применением таксанов с течением времени в общей популяции больных РМЖ истинным фактом. Интересным аспектом, на который обращают внимание Sparano et al. [2015] при интерпретации данных E1119, является очевидная специфическая эффективность режимов с еженедельным применением паклитаксела в зависимости от биологического подтипа РМЖ. Так, было установлено, что данный режим является особенно эффективным у пациенток с трижды негативным РМЖ. В эпоху персонализированного лечения определение подгрупп пациентов, получающих особую пользу от выборочных режимов химиотерапии, является важной целью, поэтому указанные находки представляют особый клинический интерес. Отношение рисков рецидива при применении паклитаксела еженедельно в сравнении с контрольной группой в исследовании E1119 составило 0,69 (95% ДИ от 0,52 до 0,91) при трижды негативном РМЖ, что соответствует впечатляющему абсолютному улучшению показателя общей выживаемости на 10% при 10-летнем периоде наблюдения в данной популяции пациентов.

Напротив, в популяции пациентов с гормон-рецептор-положительным / HER2-негативным РМЖ применение паклитаксела в еженедельном режиме лишь в малой степени приводило либо вообще не приводило к улучшению показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой (CP 0,91; 95% ДИ 0,77 до 1,11).

Режим, включающий доцетаксел 1 раз в 3 нед., связан с противоположной картиной: нет заметного улучшения безрецидивной выживаемости у пациентов с трижды негативными опухолями (HR, 0,94; 95% CI, 0,71 to 1,23), но значимое улучшение у пациентов с гормон-рецептор-положительными / HER2-негативными опухолями (HR, 0,76; 95% CI,

0,63 to 0,91, абсолютное улучшение безрецидивной выживаемости почти 6% за 10 лет по сравнению с контрольной группой).

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) в сочетании с антрациклинами и другими цитостатиками применяются в настоящее время при всех стадиях РМЖ, т. е. в адъювантном и неoadъювантном лечении и при терапии метастатического РМЖ. Еще более широкое применение таксанов ограничивает одно важное обстоятельство, а именно необходимость добавления в производство этих препаратов растворителей на основе этилированного касторового масла. Вследствие этого за 1 день до внутривенного введения стандартного паклитаксела требуется премедикация с использованием глюкокортикоидов, антигистаминных и противорвотных средств.

С целью избежания этих проблем и усиления эффективности таксанов был разработан препарат, содержащий нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, с размером наночастиц приблизительно 130 нм, в составе которых паклитаксел находится в некристаллическом (аморфном) состоянии. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином, приблизительный размер которых составляет 10 нм.

Препарат эффективнее транспортируется через эндотелиальные клетки, и накопление паклитаксела в опухолевых ксенотрансплантатах человека выше по сравнению со стандартным паклитакселом в той же дозе: позволяет применять более высокие дозы паклитаксела, чем стандартный паклитаксел (интенсивность выше на 49%); не требует премедикации глюкокортикостероидами и продолжительной инфузии (30 мин против 3 ч при применении стандартного паклитаксела). Под разными непатентованными наименованиями (ABI-007, nab-paclitaxel, nanopaclitaxel, паклитаксел + альбумин) препарат исследуется уже более 10 лет. В 2005 г. Gradishar et al. провели испытания III фазы нанопаклитаксела при метастатическом РМЖ [Gradishar, 2005].

На основе рандомизации пациентам были назначены 3-недельные циклы терапии либо нанопаклитакселом (ABI-007) внутривенно без премедикации в дозе 260 мг/м² (229 пациентов), либо

стандартным паклитакселом внутривенно с премедикацией в дозе 175 мг/м² (225 пациентов). ABI-007 (nab-паклитаксел) показал значительно более высокую частоту клинических ответов в сравнении с применением стандартного паклитаксела (33% и 19% соответственно, $p = 0,001$) и значительно более длительное время до прогрессирования (23,0 и 16,9 нед. соответственно, HR = 0,75, $p = 0,006$). Частота нейтропении 4-й степени была в значительной степени ниже для ABI-007 по сравнению со стандартным паклитакселом (9% и 22% соответственно, $p < 0,001$), несмотря на превышение дозы паклитаксела на 49%. Фебрильная нейтропения была редким явлением (<2%), не было различий в обеих группах по данному показателю. Сенсорная нейропатия 3-й степени чаще встречалась в группе ABI-007, чем в группе стандартного паклитаксела (10% и 2% соответственно, $p < 0,001$), но легко контролировалась и быстро разрешалась (среднее значение – 22 дня). Реакций гиперчувствительности, связанных с терапией ABI-007, отмечено не было, несмотря на отсутствие премедикации и более короткое время введения. Авторы пришли к выводу, что nab-паклитаксел показал большую эффективность и подходящий уровень безопасности по сравнению со стандартным паклитакселом у пациентов с метастатическим РМЖ. Улучшенный терапевтический индекс и устранение премедикации кортикостероидами, необходимой для стандартных таксанов, делают новый паклитаксел, связанный с альбумином ABI-007, важным достижением в лечении метастатического РМЖ.

В Российской Федерации зарегистрирован ABRAXANE® 31.08.2010. Определены следующие показания к его применению: терапия второй и последующих линий у больных метастатическим РМЖ, рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний к ней), а также при рецидиве заболевания в течение 6 мес. после завершения адъювантной химиотерапии. В Европе проведено два рандомизированных клинических испытания III фазы наб-паклитаксела в неoadъювантном лечении как местно-распространенного (сT4a-d), так и относительно раннего (сT2N0-1) РМЖ: Gepar Septo – GGB 69 (2013–2016 гг.) и ETNA [NCT 01822314]. Результаты неoadъювантного

проекта ETNA с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ были представлены на конференции ASCO в июне 2016 г.

В рандомизированное исследование III фазы GeparSepto-GBG были включены пациенты, ранее не получавшие лечения по поводу монолатерального или билатерального первичного инвазивного РМЖ, и рандомизировались в соотношении 1:1 с использованием динамического распределения и минимизации Rosock в зависимости от подтипа РМЖ, экспрессии Ki67 и SPARC [Untch, 2016]. Пациенты получали в течение 12 нед. либо внутривенно наб-паклитаксел в дозировке 150 мг/м² (после изменения дозы в исследовании 125 мг/м²) в дни 1, 8 и 15 в течение 4-х циклов каждые 3 нед., либо внутривенно растворимый паклитаксел в дозировке 80 мг/м² в 1, 8 и 15 дни в течение 4-х циклов каждые 3 нед. После таксанов обе группы больных получали внутривенно эпирубицин 90 мг/м² в комбинации с внутривенным циклофосфамидом в дозе 600 мг/м² в 1-й день в течение 4-х циклов каждые 3 нед. Больные с HER2-позитивными опухолями получали одновременно трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) и пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в 1-й день цикла каждые 3 нед. Трастузумаб и пертузумаб вводились каждые 3 нед. одновременно с химиотерапией в течение всех циклов.

В исследовании GeparSepto были рандомизированы 1229 женщин, из которых 1206 начали лечение (606 пациентов получали наб-паклитаксел и 600 больных, получавших растворимый паклитаксел). Доза наб-паклитаксела была уменьшена после включения 464 участников до 125 мг/м² из-за повышения частоты развития сенсорной нейропатии в данной группе. Полный патоморфологический ответ встречался чаще в группе больных, получавших наб-паклитаксел (233 пациента [38%, 95% ДИ 35–42]), по сравнению с больными, получавшими растворимый паклитаксел (174 [29%, 25–33] пациента, OR 1,53, 95% ДИ от 1,20–1,95; нескорректированная $p = 0,00065$). Частота анемии 3–4 степени: 13 (2%) из 605 пациентов из группы наб-паклитаксела против 4-х (1%) больных, получавших растворимый паклитаксел ($p = 0,048$), и периферической сенсорной нейропатии 3–4 степени: 63 (10%) пациента, получавших любую форму паклитаксела.

В обзоре Gonzales et al. [2015] разобраны и проанализированы данные по профилям пациентов, для которых назначение наб-паклитаксела может быть особенно эффективным: (1) как первая линия метастатического РМЖ, (2) как вторая линия метастатического РМЖ после химиотерапии *per os*, (3) после стандартной схемы лечения таксанами, (4) как третья линия лечения после стандартных схем таксанами и химиотерапии *per os*, (5) для пациентов с HER2-позитивным метастатическим РМЖ и (6) для пациентов с непереносимостью стандартных схем лечения таксанами.

Заключение

Метаанализ многочисленных клинических испытаний различных химиотерапевтических режимов, включающих таксаны, свидетельствует о несомненном улучшении ближайших и отдаленных результатов лечения всех стадий РМЖ и всех биологических подтипов, за исключением ранних (операбельных) стадий люминального А РМЖ. Разработка нового поколения таксанов – препарата наб-паклитаксел (Абраксан®), более эффективного по сравнению со стандартным паклитакселом, несомненно, усилит потенциал цитотоксической терапии не только при метастатическом РМЖ, но и при более ранних стадиях заболевания, когда существует реальная возможность не только облегчить состояние пациента и улучшить его качество жизни, но и вылечить его.

Новые возможности лечения РМЖ (ингибиторы микротрубочек)

РМЖ представляет собой биологически гетерогенное заболевание, и молекулярные исследования последнего десятилетия идентифицировали четыре его главных подтипа. Порядка 15–20% случаев РМЖ составляет трижды негативный (ТНРМЖ) подтип [ЭР/ПР/HER2-отрицательный], характеризующийся сравнительно высокой частотой прогрессирования и смертности [Семиглазов В.Ф., 2013].

Несколько клинических испытаний, изучающих препараты платины, показали улучшение ответа у больных с ТНРМЖ. Также имеются данные об эффективности комбинированной терапии препаратами платины и ингибиторами микротрубочек

(таксаны и эрибулин) у данной категории больных. Для пациенток с HER2/neu-отрицательным метастатическим РМЖ (мРМЖ), получивших антрациклины и таксаны в адьювантном режиме, рекомендована последовательная монотерапия, за исключением случаев быстрого прогрессирования заболевания. Один из последних опубликованных Кохрановских метаанализов не выявил преимуществ при применении комбинаций цитостатиков по сравнению с монотерапией в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), поэтому монотерапия является методом выбора. Предпочтительными препаратами для монотерапии являются капецитабин, винорельбин или эрибулин, при этом к выбору конкретного препарата следует подходить с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. В ходе дискуссии экспертов по лечению РМЖ (г. Москва, 2014 г.) о выборе ХТ для антрациклин- и таксан-резистентных больных с трижды негативным фенотипом опухоли д-р Cardoso подчеркнула, что практически единственным анти tubулиновым препаратом для таких больных является эрибулин, в качестве альтернативы возможно применение капецитабина или комбинации циклофосфана и метотрексата [Артамонова Е.В., 2014].

Эрибулина мезилат (E7789; Халавен®, Eisai Co., Токио, Япония) – аналог галихондрина Б, выделенного из морской губки *Halichondria okadaei*. Мишенью действия эрибулина является тубулин, но при этом, в отличие от препаратов таксанового ряда и винкалкалоидов, эрибулин необратимо связывается с положительными концами микротрубочек, ингибирует полимеризацию тубулина, подавляет формирование веретена деления, в результате чего наступают необратимая остановка митоза, разрушение веретена деления и апоптоз после длительной блокады митоза [Jordan M.A., 2005; Okounova T., 2003].

При сравнении капецитабин оказывает значительно менее выраженный эффект на сосуды опухоли. В ходе лабораторных исследований было показано, что даже однократное введение эрибулина вызывает ремоделирование сосудистой сети опухоли, упорядочивая ее и уменьшая гипоксию в опухоли, что способствует лучшей доставке препарата к опухолевым клеткам и более выраженному

противоопухолевому эффекту [Артамонова Е.В., 2014].

Эрибулин также реверсирует эпителиально-мезенхимальный транзит в мезенхимально-эпителиальный, который является пусковым механизмом метастазирования, таким образом снижая способность опухоли к инвазии, миграции и метастазированию (на доклинических моделях) [Артамонова Е.В., 2014; Yoshida T., 2014; Twelves C., 2015].

Доклинические исследования продемонстрировали, что эрибулин тормозит рост клеток РМЖ, толстой кишки, простаты, а также меланомы *in vitro* и *in vivo* [Towle M.J., 2001]. Заслуживает внимания тот факт, что эрибулин также ингибирует рост клеточных линий рака яичников, резистентного к таксанам [Kuznetsov G., 2008]. Благодаря уникальному механизму действия и многообещающей доклинической активности это вещество стали изучать в клинических исследованиях [Morgan R.J., Goel S., 2015; Tan A.R., 2009; Mukohara T., 2012]. В трех исследованиях II фазы у пациентов, получавших разнообразное лечение (в анамнезе медиана 3–4 линии химиотерапии), определен наилучший режим лечения: 1,4 мг/м эрибулина в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла [Vahdat L.T., 2009; Cortes J., 2010; Aogi K., 2012]. Переносимость этого препарата была удовлетворительной. Наиболее частые побочные токсические эффекты при лечении эрибулином включают: нейтропению, анемию, астению, алопецию, периферическую нейропатию, тошноту, запоры [Twelves C., 2015].

В 2-х рандомизированных клинических исследованиях III фазы продемонстрированы эффективность и безопасность эрибулина у больных с местно-распространенным или метастатическим РМЖ. В исследовании EMBRACE было показано, что эрибулин достоверно увеличивает ОВ больных местно-распространенным и мРМЖ, леченных ранее с применением антрациклинов и таксанов, по сравнению с терапией по выбору врача [Cortes J., 2011]. В исследовании участвовали 762 женщины с местно-рецидивировавшим или мРМЖ; их рандомизировали в соотношении 2:1 для терапии эрибулина мезилатом или лечения по выбору врача (ЛВВ). Основной оцениваемый показатель – общая выживаемость (ОВ) был статистически значимо выше при лечении эрибулина мезилатом (медиана ОВ

13,1 vs 10,6 мес. при ЛВВ), отношение рисков (ОР) составило 0,81 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,66–0,99; $p = 0,041$). Второе исследование 301 [Kaufman P.A., 2015] предназначалось для оценки эффективности и безопасности эрибулина мезилата в качестве монотерапии первой, второй или третьей линии по сравнению с капецитабином у 1102 больных с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали антрациклины и таксаны. Пациентам вводили эрибулина мезилат или капецитабин (2500 мг/м²/сут в виде двух эквивалентных доз в 1–14-й день 21-дневного цикла). Основной целью была оценка ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Медиана ОВ при применении эрибулина мезилата была 15,9 мес., при терапии капецитабином – 14,5 мес. (ОР 0,879; 95% ДИ 0,770–1,003; $p = 0,056$). При независимом пересмотре данных существенных различий в медиане ВБП в двух группах не обнаружено (4,1 vs 4,2 мес.; ОР 1,079; 95% ДИ 0,932–1,250; $p = 0,305$). Исследовательский анализ показал, что у пациентов с трижды негативным РМЖ ($n = 284$) медиана ОВ составила 14,4 vs 9,4 мес. соответственно (ОР 0,702; 95% ДИ 0,545–0,906; номинальное значение $p = 0,006$). При этом частота побочных токсических эффектов в группе пациентов, получивших эрибулин, была значительно ниже в сравнении с получившими капецитабин. На основании этих данных в 2010 г. эрибулин был одобрен FDA для лечения больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ. Одобрен также более чем в 50 странах мира (в т. ч. в РФ) в качестве препарата для монотерапии распространенного РМЖ, прогрессирующего после терапии антрациклинами и таксанами. В то время как эрибулин продемонстрировал возможность улучшения выживаемости при использовании в монотерапии [Cortes J., 2010, 2011], он не исследовался (до исследования С. Twelwes et al. (2015) при участии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) в комбинации с другими препаратами [Cortes J., 2011]. Доклинические доказательства на моделях-ксенографтах показали, что активность комбинации (эрибулин + капецитабин) больше, чем у любого в отдельности из этих агентов с приемлемой толерантностью [Goodin S., 2015; Funahashi Y., 2015].

Наиболее частые осложнения при лечении капецитабином включают: диарею, подошвенно-ладонный синдром, тошноту, рвоту, абдоминальную болезненность, стоматит, слабость. Обоснованием для комбинации эрибулина и капецитабина послужили данные о разном механизме действия и неперекрываемости токсичности препаратов [Twelwes C., 2015]. Эффективная комбинация эрибулина и капецитабина доказывается высоким показателем частоты объективных ответов (ЧОО) (у 42,9% пациентов), что свидетельствует об эффективности терапии, особенно в контексте низкого предшествующего ответа на другую терапию. Общий клинический ответ в исследовании Twelwes et al. (2015) оказался на 9–12% выше наблюдавшегося при монотерапии эрибулином в 2 предшествующих исследованиях II–III фазы, получавших ранее 3–4 линии терапии [Twelwes C., 2015; Cortes J., 2011]. Монотерапия капецитабином демонстрирует достижение ЧОО в 20–26% случаев [Doherty M.K., 2015].

Несмотря на то, что в ранее проведенных исследованиях комбинации капецитабина и таксанов сообщаются схожие показатели ЧОО [O'Shaughnessy J., 2002; Gelmon K., 2006], их практическая применимость ограничена вследствие увеличивающейся токсичности.

В исследовании Twelwes C. et al. (2015) эффективность режима эрибулина в комбинации с капецитабином подтверждается анализом безпрогрессивной выживаемости, временем ответа и средней продолжительностью ответа. Общий благоприятный ответ отмечался в подгруппах с HER-негативным и трижды негативным РМЖ [Twelwes C., 2015].

Почти на протяжении 20 лет стандартом неоадьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ являлось последовательное применение таксанов и антрациклинов. В 2015 г. в Сан-Антонио были доложены результаты двух рандомизированных исследований фазы II эрибулина в качестве неоадьювантной терапии HER2-отрицательного РМЖ. В исследовании Yardley D.A. et al. сравнивали схемы эрибулин + циклофосфамид (ЕгС) и доцетаксел/циклофосфамид (ТС) в качестве неоадьювантной терапии HER2-негативного РМЖ. Было рандомизировано 66 пациентов, у 77% имела место инвазивная

протоковая аденокарцинома, средний размер опухоли составил 3,1 см (от 0,4–10 см%, 29,5% – Т3), клинически определялись пораженные аксиллярные ЛУ у 52%. У 34% пациентов наблюдался трижды негативный РМЖ. 59 пациентам (89%) выполнено хирургическое вмешательство после проведенной неoadъювантной химиотерапии в рамках данного исследования. После патоморфологического исследования частота полного патоморфологического регресса (pCR) в группе ErC равнялась 18% против 9% в группе TC. В итоге наблюдаемый уровень pCR 18% в популяции с HER2-негативным РМЖ сопоставим с таковым при использовании других режимов неoadъювантной химиотерапии [Yardley D.A., 2015]. В октябре 2015 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова начато рандомизированное проспективное исследование местно-распространенного трижды негативного РМЖ (T1N1-3, T2-4N0-3). Всем больным до начала терапии проводилось комплексное обследование, включающее маммографию, УЗИ молочных желез с эластографией, маммолимфосцинтиграфию и трепан-биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, подтверждающим трижды негативный статус. Те же исследования проводились после 2-го и 4-го курсов терапии. Больные подлежат рандомизации на неoadъювантную химиотерапию по схеме эрибулин + карбоплатин 4 цикла – группа А или паклитаксел + карбоплатин 4 цикла – группа В. В адъювантном режиме все больные будут получать химиотерапию по схеме FAC.

Эрибулин вводился в дозе 1,1 мг в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла, карбоплатин – в 1-й день из расчета AUC 6 каждые 4 недели, паклитаксел – 80 мг/м² в еженедельном режиме. Основной целью исследования является оценка частоты полных морфологических регрессов. Также проводится оценка профиля безопасности проводимых схем химиотерапии и частоты выполнения органосохраняющих операций.

На отчетный момент в исследование включено 16 пациентов: 8 пациентов в группе с эрибулином и 8 в группе с паклитакселом.

Таким образом, появление в клинической онкологии нового лекарственного препарата с оригинальным механизмом действия – эрибулина мезилата

(Халавен®) расширяет возможности эффективного терапевтического воздействия не только при метастатических ER-негативных и трижды негативных формах РМЖ, резистентных к стандартным лечебным мероприятиям, но и при более ранних стадиях заболевания.

Литература

1. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Жуков Н.В., Манзюк Л.В., Манихас А.Г., Палтуев Р.М., Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Тюляндин С.А., Чубенко В.А. Трудности в лечении больных раком молочной железы в России: резолюция по итогам Экспертного совета. Современная онкология, 2014, 16(2).
2. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Николаев К.С. Руководство: Общие рекомендации St. Gallen 2015 по лечению раннего рака молочной железы (адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов [РООМ]). Алматы, 2015. 71 с.
3. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2013. 234 с.
4. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9707): 2055-2063.
5. Aogi K, Iwata H, Masuda N et al. A Phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann. Oncol*, 2012, 23(6): 1441-1448.
6. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*, 2006, 295: 1658-1667.
7. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1431-1439.

- 8.** Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer – 2015. *Ann Oncol*, 2015, 26: 1533-1546.
- 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 randomized study. *Lancet*, 2011, 377(9769): 914-923.
- 10.** Cortes J, Vahdat L, Blum JL et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(25): 3922-3928.
- 11.** Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 4429-4434.
- 12.** Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *Int J Womens Health*, 2015 Jan 6, 7: 47-58.
- 13.** Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*, 2013, 133: 929-936.
- 14.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
- 15.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Peto R et al. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012, 379: 432-444.
- 16.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
- 17.** Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, Semba T, Uesugi M, Ozawa Y, Tohyama O, Uehara T, Kimura T, Watanabe H, Asano M, Kawano S, Tizon X, McCracken PJ, Matsui J, Aoshima K, Nomoto K, Oda Y. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci*, 2014 Oct, 105(10): 1334-1342.
- 18.** Gelmon K, Chan A, Harbeck N. The role of capecitabine in first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11(Suppl 1): 42-51.
- 19.** Goel S, Mita AC, Mita M, Rowinsky EK, Chu QS, Wong N, Desjardins C, Fang F, Jansen M, Shuster DE, Mani S, Takimoto CH. A phase I study of eribulin mesylate (E7389), a mechanistically novel inhibitor of microtubule dynamics, in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 4207-4212.
- 20.** González-Martín A, Alba E, Ciruelos E, Cortés J, Llombart A, Lluch A, Andrés R, Álvarez I, Aramendía JM, de la Peña FA, Barnadas A, Batista N, Calvo L, Galve E, García-Palomo A, García-Sáenz JÁ, de la Haba J, López R, López-Vivanco G, Martínez-Jáñez N, de Dueñas EM, Plazaola A, Rodríguez-Lescure Á, Ruiz M, Sánchez-Rovira P, Santaballa A, Seguí MÁ, Tusquets I, Zamora P, Martín M. Nab-Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: Defining the Best Patient Profile. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15: 1-16.
- 21.** Goodin S, Barbour S, Song J, Berrak E, Cox D. Safety and tolerability of eribulin mesylate in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm*, 2015 Dec 15, 72(24): 2150-6. doi: 10.2146/ajhp140773.
- 22.** Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005 Nov 1, 23(31): 7794-7803. Epub 2005 Sep 19.
- 23.** Hart CD, DiLeo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *The Breast*, 2015, suppl.1: PG 12.02.
- 24.** Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 15, 21(6): 976-98.
- 25.** Hudis C, Citron ML, Berry D et al. Five year follow-up of INT C9741: Dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 94(suppl 1): 20, abstr 41.

- 26.** Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH et al. Breast cancer adjuvant therapy: Time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2301-2304.
- 27.** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: Final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol*, 2011, 30: 11-18.
- 28.** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 1145-1151.
- 29.** Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-Year follow-up of US Oncology research trial 9735. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1177-1183.
- 30.** Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5381-5387.
- 31.** Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4: 1086-1095.
- 32.** Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, Olivo MS, He Y, Dutcus CE. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res*, 2012, 72(24 Suppl): Abstract S6-6.
- 33.** Kuznetsov G, TenDyke K, Yu MJ et al. Antiproliferative effects of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) against paclitaxel-resistant human cancer cells in vitro. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2007, 48: 275, Abstract C58.
- 34.** Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1275-1281.
- 35.** Mackey JR, Martin M, Pienkowski T et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 72-80.
- 36.** Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16): 3686-369.
- 37.** Martin M, López-Tarruella S. Optimizing Adjuvant Taxanes in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2015 Jul 20, 33(21): 2334-6.
- 38.** Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2302-2313.
- 39.** Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 805-814.
- 40.** Martín M, Seguí MA, Antón A et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2200-2210.
- 41.** Morgan RJ, Synold TW, Longmate JA, Quinn DI, Gandara D, Lenz HJ, Ruel C, Xi B, Lewis MD, Colevas AD, Doroshow J, Newman EM. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of E7389 (eribulin, halichondrin B analog) during a phase I trial in patients with advanced solid tumors: a California Cancer Consortium trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015 Nov, 76(5): 897-907.
- 42.** Mukohara T, Nagai S, Mukai H, Namiki M, Minami H. Eribulin mesylate in patients with refractory cancers: a Phase I study. *Invest New Drugs*, 2012 Oct, 30(5): 1926-33.
- 43.** Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, Littlefield BA, Jordan MA. Inhibition of Centromere Dynamics by Eribulin (E7389) during Mitotic Metaphase. *Mol. Cancer Ther.*, 2008 July, 7(7): 2003-11.
- 44.** Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2716-2725.
- 45.** O'Shaughnessy J. Capecitabine and docetaxel in advanced breast cancer: analyses of a phase III comparative trial. *Oncology (Williston Park)*, 2002 Oct, 16(10 Suppl 12): 17-22.
- 46.** Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative,

estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23): 3726-3734.

47. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*, 1996, 14(10): 2738-2746.

48. Sparano J. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of the taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clinical Oncol*, 2015, 33: 2353-2360.

49. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358(16): 1663-1671.

50. Tan AR, Rubin EH, Walton DC, Shuster DE, Wong YN, Fang F, Ashworth S, Rosen LS. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2009 Jun 15, 15(12): 4213-4219.

51. Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, Wels BF, Kuznetsov G, Aalfs KK, Welsh S, Zheng W, Seletsky BM, Palme MH, Habgood GJ, Singer LA, Dipietro LV, Wang Y, Chen JJ, Quincy DA, Davis A, Yoshimatsu K, Kishi Y, Yu MJ, Littlefield BA. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res*, 2001 Feb 1, 61(3): 1013-1021.

52. Twelves C, Evans J, Semiglazov VF. A phase 1 b/2 multicentric, open-label, dose escalation (in solid tumors) and dose confirmaxion (in advanced and/or metastatic cancer). Study of Eribulin Mesalate in combination with Capecitabine. *Ann Oncol*, 2015, 26.

53. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H,

Kümmel S, Hilfrich J, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G, German Breast Group (GBG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – Breast (AGO-B) Investigators. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016 Mar, 17(3): 345-56.

54. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Clin. Oncol.*, 2009, 27(18): 2954-2961.

55. Yardley DA, Chandra P, Hart L, Wright GSS, Ward P, Mani A, Shastry M, Finney L, Guo S, DeBusk LMM, Hainsworth JDD and Burris III HA A A phase II randomized study with eribulin/ciclophosphamide (ErC) and docetaxel/cyclophosphamide (TC) as neoadjuvant therapy in HER2-negative breast cancer – Final analysis of primary endpoint and correlative analysis results. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.

56. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, Sato Y, Kuznetsov G, Xu S, Uesugi M, Agoulnik S, Taylor N, Funahashi Y, Matsui J. 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 Cance*, 2014, 110: 1497-1505.