

## **РОЛЬ ЭРИБУЛИНА В УВЕЛИЧЕНИИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ-ОНКОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «ОДНА ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: РЕГИСТРАЦИЯ ХАЛАВЕНА® ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ МРМЖ. КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА И ПРЕИМУЩЕСТВО В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ» (29 МАРТА 2015 г., г. ИРКУТСК)**

**О.В. Борисов<sup>1</sup>, Д.М. Вьюшков<sup>2</sup>, В.Е. Войцицкий<sup>3</sup>, В.В. Дворниченко<sup>4</sup>,  
Н.В. Жуков<sup>5</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>6</sup>, С.А. Коломиец<sup>7</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>8</sup>,  
А.А. Модестов<sup>9</sup>, А.П. Перинов<sup>10</sup>, М.Г. Пимкин<sup>11</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>4</sup>,  
Т.Ю. Семиглазова<sup>6</sup>, Ю.И. Тюкалов<sup>12</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>12</sup>**

ГУЗ «Хакасский республиканский онкологический диспансер», г. Абакан<sup>1</sup>

БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск<sup>2</sup>

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», г. Новосибирск<sup>3</sup>

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск<sup>4</sup>

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва<sup>5</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург<sup>6</sup>

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово<sup>7</sup>

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул<sup>8</sup>

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск<sup>9</sup>

ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», г. Улан-Удэ<sup>10</sup>

ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», г. Чита<sup>11</sup>

Томский НИИ онкологии, г. Томск<sup>12</sup>

Совещание Экспертного совета было посвящено проблеме диссеминированного рака молочной железы (РМЖ), распространенности РМЖ в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе, вопросам выбора критериев оценки эффективности терапии местнораспространенного и метастатического РМЖ, последним результатам рандомизированных клинических исследований эрибулина (торговое название – Халавен®). В рамках совещания были обсуждены вопросы статистики, терапии метастатического рака молочной железы, трудности, стоящие перед специалистами при подборе терапии, существующие проблемы отечественного здравоохранения в области онкологии.

Главный врач Томского НИИ онкологии, к.м.н. Ю.И. Тюкалов представил статистические данные по заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Сибирском федеральном округе и сравнил их с показателями по Российской Федерации (рис. 1). Сибирский федеральный округ представлен 12 субъектами РФ, на его территории проживают 19,3 млн человек, из них 53,5 % – женщины, 61,9 % населения проживает в городах. В структуре заболеваемости женского населения РМЖ находится на

первом месте, его доля в Российской Федерации в целом составляет 20,9 %, в СФО – 20,4 %. Заболеваемость РМЖ в СФО, в период с 1999 по 2013 г. неуклонно возрастает – с 38,2 до 49,4 случаев на 100 тыс. населения. По РФ прирост заболеваемости РМЖ за аналогичный период составил 23 %. Пик заболеваемости пришелся на 2010 г. Эксперты связывают данный факт с активным внедрением программы по модернизации здравоохранения в РФ, в период действия которой онкологические клиники были оснащены современным диагностическим оборудованием, что привело к увеличению выявляемости злокачественных новообразований. Далее Ю.И. Тюкалов предоставил данные по удельному весу I стадии РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, в 2013 г. этот показатель по РФ был равен 21,4, по СФО – 22,8 % (табл. 1).

Удельный вес больных с III–IV стадиями РМЖ от числа пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом в Российской Федерации в 2013 г. составил 31,9 %, в СФО – 30,9 %. Распределение данного показателя по субъектам СФО представлено в табл. 2. В 2013 г. показатель летальности на первом году жизни с момента установления



Рис.1. Распространенность рака молочной железы (на 100 тыс. населения) в РФ

Таблица 1

## Удельный вес больных с I стадией опухолевого процесса в территориальных образованиях СФО

Административные субъекты СФО	2007 г.	2013 г.
Алтайский край	44,2 %	31,5 %
Забайкальский край	23,9 %	28,6 %
Новосибирская область	21,2 %	35,5 %
Томская область	21,7 %	17,9 %
Омская область	36,2 %	39,9 %
Кемеровская область	12,4 %	18,0 %
Иркутская область	19,3 %	36,6 %
Республика Тыва	11,5 %	39,2 %
Республика Хакасия	16,8 %	34,5 %
Красноярский край	30,8 %	41,9 %
Республика Бурятия	18,1 %	27,6 %
Республика Алтай	38,3 %	34,6 %

Таблица 2

## Удельный вес больных с III–IV стадиями РМЖ в территориальных образованиях СФО

Административные субъекты СФО	2007 г.	2013 г.
Алтайский край	31,0 %	28,8 %
Забайкальский край	41,3 %	29,4 %
Новосибирская область	35,9 %	27,5 %
Томская область	36,0 %	30,1 %
Омская область	42,8 %	32,8 %
Кемеровская область	35,8 %	35,1 %
Иркутская область	41,2 %	36,1 %
Республика Тыва	34,6 %	29,4 %
Республика Хакасия	40,4 %	33,0 %
Красноярский край	44,3 %	26,0 %
Республика Бурятия	35,3 %	31,7 %
Республика Алтай	31,9 %	42,3 %

диагноза РМЖ по России составил 7,4 %, по СФО – 7,3 %.

Заведующий отделением химиотерапии Иркутского областного онкологического диспансера Д.М. Пономаренко представил доклад на тему «Рак молочной железы в Иркутской области», в рамках которого осветил вопросы статистики, диагностики, распределение рака молочной железы по подтипам и возможности индивидуализации его лечения. В Иркутской области РМЖ, так же как и в РФ, – один из наиболее часто устанавливаемых диагнозов, он составляет 10,8 % среди всех впервые выявленных случаев. Кроме того, больные РМЖ являются самой большой группой диспансерного наблюдения, в Иркутском ООД они составляют 18,1 %. Возраст больных от 23 до 94 лет, медиана – 60 лет. Начиная с 2010 г. количество пациенток с диагнозом РМЖ, выявляемых ежегодно, составляет примерно 950 человек, в частности, в 2014 г. на учет были поставлены 934 больных. Показатель заболеваемости РМЖ в период с 2011 по 2014 г. колеблется в диапазоне от 42 до 44 на 100 тыс. населения. Смертность от данного заболевания в тот же период составила 14–15 на 100 тыс. населения.

В настоящее время в Иркутской области активно выявляются более 40 % пациентов с РМЖ, что определенным образом влияет на количество больных с запущенными новообразованиями молочной железы. За последние пять лет отмечено некоторое снижение этого показателя (в пределах 3 %), но он по-прежнему остается довольно высоким – около 35 % от общего числа выявленных случаев РМЖ. В то же время снижается летальность на первом году жизни после постановки диагноза РМЖ: в 2010 г. этот показатель равнялся 10,1 %, в 2014 г. – 7,3 %, что привело к накоплению диспансерной группы больных, которая увеличилась с 7920 пациенток в 2010 г. до 9036 пациенток по состоянию на конец 2014 г. Также выросло количество больных РМЖ, находящихся на учете в течение 5 лет и более, в 2010 г. их было 55,8 %, в 2014 г. – 58,6 %. Достигнутые успехи лечения РМЖ, полученные в Иркутской области, не могут не радовать, но в то же время есть перспективы роста. В ряде экономически развитых стран 5-летняя выживаемость у больных РМЖ достигает 90 %. Естественно, что за полученными успехами лечения больных РМЖ стоит своевременно и адекватно назначенная лекарственная терапия. В 2014 г. в Иркутском онкологическом диспансере лекарственную терапию получили 1146 пациенток РМЖ, из них 474 больных – по поводу рака молочной железы, прогрессирующего после первичного лечения локальной стадии заболевания, 79 больных – по поводу первично-метастатического РМЖ. Терапия РМЖ назначается с учетом биологического подтипа опухоли (рис. 2). Д.М. Пономаренко отметил, что специалисты добились серьезных успехов в лечении гормоно- и Her2-позитивного

РМЖ, эффективная терапия которых значительно улучшает прогноз. При этом больные с трижды негативным фенотипом опухоли имеют менее благоприятный прогноз, и выбор терапии для них существенно ограничен. Наряду с наиболее распространенными гистотипами РМЖ в Иркутской области ежегодно регистрируются пациенты с особыми морфологическими формами, большая часть которых относится к трипл-негативным вариантам: крибриформная, тубулярная, муцинозная, апокриновая, медуллярная, железисто-кистозная, метастатическая формы опухолей. Доля этих больных не превышает 2 %. Всем пациентам до подбора терапии РМЖ должны быть выполнены обязательные молекулярно-генетические тесты: РЭ, РП, Her2, Ki67. Факультативно пациенты могут быть обследованы на предмет наличия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В 2014 г. в Иркутской области было выполнено 1093 ИГХ-тестов, 14,18 % (n=155) составили Her2-положительные (3+) РМЖ. В заключение докладчик отметил, что РМЖ представляет собой распространенное заболевание, объединяющее широкий круг новообразований, отличающихся молекулярно-генетическими характеристиками, прогнозом и подходами в лечении, и выразил надежду, что наше совещание позволит улучшить подходы к лечению пациентов с РМЖ, имеющих неблагоприятный прогноз (трипл-негативные и Her2-негативные опухоли).

Заведующий отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва), к.м.н. Н.В. Жуков доложил о современных критериях оценки эффективности препаратов, используемых в клинических исследованиях. Несмотря на то, что в них обычно используются различные критерии оценки эффективности терапии, только общая выживаемость (ОВ) является реальным отражением выигрыша пациента от лечения, «измеряя» изменение продолжительности жизни больных, происходящее благодаря проведению терапии. Ряд показателей, таких как выживаемость без прогрессирования, частота

Подтип	HR	Her2	Ki67
Люминальный А	+	-	<14%
Люминальный В	+	-	>13%
	+	+	любой
Her2 позитивный	-	+	любой
Базальноподобный	-	-	любой
особые гистологические подтипы	эндокриночувствительные	крибриформная, тубулярная, муцинозная	
	эндокринонечувствительные	апокриновая, медуллярная, железисто-кистозная, метастатическая	

Рис. 2. Молекулярные подтипы, иммунофенотипический и морфологический профиль РМЖ [2]



объективного ответа, частота достижения контроля над болезнью и др., также используются в качестве «суррогатных» критериев эффективности, а их достоверное увеличение также учитывается регуляторными органами разных стран при принятии решения о выдаче разрешения для применения препаратов для лечения того или иного вида опухолей. Использование суррогатных (отличных от общей выживаемости) критериев оценки эффективности терапии обосновывается тем, что они более просты для оценки и не зависят от лечения, которое пациент получает после завершения терапии в рамках исследования. При этом предполагается, что суррогатные показатели находятся в прямой корреляции с общей выживаемостью, т.е. их достоверное улучшение должно транслироваться в увеличение продолжительности жизни больных. Однако, как показывает анализ результатов исследований, посвященных лечению распространенного РМЖ, такая взаимосвязь существует далеко не всегда: увеличение частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и др. зачастую не приводят к увеличению общей выживаемости, а, значит, возможность новых препаратов, зарегистрированных на основании улучшения суррогатных маркеров, достигать основной цели лечения – увеличения продолжительности жизни больных – остается неподтвержденной. Кроме антрациклинов и таксанов, продемонстрировавших достоверное увеличение общей выживаемости в первых линиях терапии метастатического РМЖ, до последнего времени практически не было цитостатиков, показавших в рандомизированных исследованиях свою эффективность в отношении продления жизни пациентов. В особенности это касалось препаратов, использовавшихся для третьей и последующих линий лечения. Больные метастатическим РМЖ, расцениваемым в последние годы как хроническое заболевание, нуждаются в длительном лекарственном лечении. В то же время, по данным F. Cardoso (2002), для большинства пациентов до недавнего времени выигрыш в продолжительности жизни после первых трех линий терапии оставался крайне невелик. За исключением доцетаксела, ни один препарат в монотерапии не демонстрировал увеличение ОБ при лечении метастатического РМЖ, так как конечными точками, достижение которых в исследованиях становилось основанием для регистрации этих препаратов, были отличные от ОБ показатели. Результаты исследования EMBRACE, опубликованные в 2011 г., убедительно продемонстрировали достоверное увеличение ОБ при монотерапии эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМЖ. Эти данные особенно значимы с учетом того, что в исследование были включены больные, исчерпавшие резервы терапии антрациклинами и таксанами, и эффективность

их лечения существенно меньше по сравнению с ранними линиями терапии. Тем не менее на фоне терапии эрибулином достоверное увеличение ОБ было клинически значимым и составило 2,7 мес по сравнению с терапией по выбору врача [3].

Руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), профессор Е.Н. Имянитов представил сообщение о молекулярных механизмах воздействия цитостатиков, появление которых во второй половине XX века совершило революцию в лечении злокачественных опухолей. При некоторых видах новообразований применение одних цитостатиков позволяет добиться полного излечения. Аджьювантная терапия может существенно увеличить число излеченных больных, подвергнутых радикальной операции. Даже если полное излечение пациента невозможно, проведение химиотерапии позволяет увеличить продолжительность жизни. Одной из групп цитостатиков являются ингибиторы микротрубочек, в число которых входит эрибулин. Микротрубочки играют существенную роль в функционировании и делении клеток, и нарушение их функции под воздействием некоторых цитостатиков запускает процесс апоптоза, что приводит к гибели опухолевых клеток. Е.Н. Имянитов напомнил об истории открытия эрибулина и его эффективности в предклинических испытаниях, продемонстрировавших необратимое воздействие препарата на опухолевые клетки, что является крайне важным при прерывистом режиме введения. Помимо непосредственного цитостатического воздействия в эксперименте было показано, что эрибулин приводит к ремоделированию кровотока опухоли, а также снижает способность опухолевых клеток к миграции и метастазированию за счет блокирования эпителиально-мезенхимального перехода.

Руководитель отделения инновационных методов терапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), д.м.н. Т.Ю. Семиглазова представила доклад на тему: «Терапия HER2-отрицательного РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам: обоснованный выбор в пользу общей выживаемости». В сообщении было отмечено, что геном опухолевых клеток рака молочной железы хорошо изучен за последнее столетие, однако РМЖ остается на первом месте по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. Несмотря на то, что РМЖ является визуальной локализацией и хорошо пальпируется, количество пациентов, выявляемых на поздних стадиях заболевания, остается практически неизменным, составляя до 30 % от общего числа больных, и только 40 % из них переживают 5-летний рубеж. В 2014 г. по результатам очередного заседания исследовательского комитета ASCO был опубликован доклад, в котором было отмечено, что метастатический РМЖ (mPMЖ) остается

неизлечимым заболеванием, целями терапии которого являются: увеличение продолжительности жизни, контроль над симптомами заболевания и оптимизация качества жизни. При выборе терапии мРМЖ предпочтение отдается последовательной монокимиотерапии; назначение полихимиотерапии обосновано при жизнеугрожающих симптомах заболевания с целью достижения быстрого их контроля, когда есть только один шанс для назначения терапии. Опыт показывает, что ответ на вторую и последующие линии химиотерапии существенно зависит от эффективности предшествующего лечения. Маловероятно, что пациенты, не ответившие на первые две линии терапии, ответят на терапию третьей или последующих линий. Химиотерапию следует продолжать до прогрессирования заболевания при ее переносимости, так как это умеренно повышает общую выживаемость и существенно – выживаемость до прогрессирования, однако необходимо соблюдать баланс с токсичностью и качеством жизни больной. В вышеуказанном докладе исследовательского комитета ASCO подчеркнута необходимость в «клинических исследованиях, которые приводят к результатам, клинически значимым для пациентов (т.е. статистически значимому увеличению выживаемости, улучшению качества жизни, или и к тому, и другому)». Общая выживаемость была выбрана в качестве первичной конечной точки экспертами всех четырех рабочих групп (по изучению рака молочной железы, поджелудочной железы, легких и толстой кишки), созданных ASCO для обсуждения результатов клинических исследований. Минимальное дополнительное улучшение, которое можно считать клинически значимым результатом, было определено как относительный риск (HR)  $\leq 0,8$ , соответствующий улучшению медианы ОВ на срок от 2,5 до 6 мес, в зависимости от клинических условий (линии терапии и подтипа заболевания). Далее были представлены данные о результатах клинических исследований препарата эрибулин. Известно, что эрибулин продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль токсичности в ряде исследований II фазы, после получения результатов которых стало возможным начало исследований III фазы. Первое из них, исследование EMBRACE [3], включало 762 больных с местнораспространенным и метастатическим РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны. Пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1, первая группа получала эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла, вторая группа – монотерапию по выбору врача. В данном исследовании 43 % больных получали эрибулин в качестве 3-й линии терапии по поводу распространенного РМЖ, остальным пациенткам он был назначен в качестве 4-й и более поздних линий терапии. Несмотря на то, что у таких предлеченных больных сложно

было ожидать выраженного эффекта от лечения, первичная конечная точка исследования была достигнута – в группе терапии эрибулином медиана общей выживаемости составила 13,2 мес по сравнению с 10,5 мес в группе сравнения ( $p=0,014$ ). Полученные результаты стали основанием для первоначальной регистрации эрибулина в качестве монотерапии для 3-й и последующих линий терапии местнораспространенного и метастатического РМЖ (после антрациклинов и таксанов) в США, странах Европы и Японии. С этим же показанием эрибулин был зарегистрирован и в России в 2012 г. Во втором исследовании III фазы (исследовании 301) эффективность и безопасность эрибулина сравнивалась с аналогичными показателями для капецитабина [4]. В исследование было включено 1102 пациента, наблюдавшихся на базе 210 исследовательских центров по всему миру, включая Россию, и оно является одним из наиболее крупных проведенных исследований в области лечения мРМЖ. Больные рандомизировались в группы терапии эрибулином и капецитабином в соотношении 1:1, доза эрибулина была такой же, как в исследовании EMBRACE, доза капецитабина – 1250 мг/м<sup>2</sup>, 2 раза в сут, в 1–14-й дни, каждые 3 нед. Хотя в последние годы появились доказательства аналогичной эффективности и снижения частоты необходимости редукции дозы и временного прекращения терапии при использовании капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сут, эти данные отсутствовали при разработке дизайна исследования, поэтому препарат использовался в зарегистрированной дозе (Hennessy et al., 2005; Zielinski et al., 2010). Несмотря на отсутствие стандартов для лечения больных мРМЖ, уже получивших антрациклины и таксаны, в этой ситуации врачи часто выбирают капецитабин, эффективность которого (в отношении возможности увеличения ряда суррогатных критериев оценки) подтверждается результатами большого количества ключевых клинических исследований (Blum et al., 1999; Blum et al., 2001; O'Shaughnessy et al., 2002). В связи с этим именно капецитабин был выбран в качестве препарата сравнения в исследовании 301. В качестве первичных конечных точек были выбраны два показателя – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Большинство больных (около 70 %) составляли пациентки с HER2-отрицательным статусом опухоли. При этом в исследование вошли не столь интенсивно предлеченные больные – для 52 % больных терапия исследования стала 2-й, а для 20 % – 1-й линией терапии по поводу распространенного РМЖ. По результатам исследования медиана общей выживаемости у пациенток, получавших эрибулин, составила 15,9 мес, капецитабин – 14,5 мес. Хотя тенденция к улучшению ОВ в группе эрибулина появлялась на достаточно ранних сроках терапии и сохраня-

лась на протяжении всего исследования, различие между группами не было достоверным ( $p=0,056$ ). Данный анализ проводился в популяции ИТТ после регистрации 905 (82 %) летальных исходов в исследовании. Различий в другой первичной точке исследования – выживаемости без прогрессирования (ВБП) – получено не было: медиана ВБП в группе эрибулина составила 4,1 мес, в группе капецитабина – 4,2 мес ( $p=0,3045$ ). Вторичные конечные точки – частота объективного ответа (ЧОО) и частота клинического эффекта – были сопоставимы в обеих группах: ЧОО в группе терапии эрибулином – 11,0 %, в группе терапии капецитабином – 11,5 %, частота клинического эффекта – 26,3 % и 26,8 % соответственно.

Влияние вариантов лечения, использовавшихся после прогрессирования заболевания, на общую выживаемость часто наблюдается в исследованиях, где есть дисбаланс частоты перевода на альтернативные варианты терапии. Однако в рамках недавно проведенного анализа было показано, что последующие линии терапии, использовавшиеся в обеих группах, соответствовали современным стандартам лечения, и различия ОВ должны рассматриваться как валидные. Кроме того, в рамках дополнительного апостериорного анализа (представленного на конференции SABCS 2013) было показано, что противоопухолевая терапия, проводившаяся после завершения исследования 301, не оказала влияния на ОВ. В рамках изначально запланированного эксплоративного анализа в группе эрибулина отмечалось достоверное улучшение ОВ у HER2-негативных пациенток ( $n=755$ ) на 2,4 мес по сравнению с группой капецитабина – 15,9 и 13,5 мес ( $p=0,030$ ), на 3,9 мес при ER-негативном раке молочной железы – 14,4 и 10,5 мес ( $p=0,0162$ ) и на 5 мес – при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – 14,4 и 9,4 мес ( $p=0,0062$ ) соответственно.

При анализе частоты побочных явлений установлено, что нейтропения отмечалась чаще при использовании эрибулина, чем капецитабина, – 54 % и 16 % соответственно, что было ожидаемым, учитывая профиль безопасности обоих препаратов. В целом, уровень гематологических нежелательных явлений при использовании эрибулина соответствовал данным, полученным в исследовании EMBRACE, при этом частота фебрильной нейтропии при использовании эрибулина была низкой (2,0 %), даже по сравнению с предыдущим исследованием (4,6 %). Частота негематологических побочных явлений в целом соответствовала ранее полученным данным для обоих препаратов, из них наиболее частым в группе капецитабина был ладонно-подошвенный синдром (45 %), в группе эрибулина – алопеция (35 %).

Таким образом, несмотря на то, что первичная цель исследования не была достигнута, выявлена тенденция к номинальному повышению ОВ в груп-

пе эрибулина, что потенциально свидетельствует о том, что этот препарат не уступает капецитабину при лечении данной патологии. Кроме того, в подгруппах пациенток с HER2- и ER-опухольями, получавшими эрибулин, наблюдалось статистически значимое увеличение ОВ. Возможность наличия двух вариантов лечения с различными профилями безопасности и аналогичной переносимостью является очевидным преимуществом. Полученные результаты стали основанием для подачи в регуляторные органы Евросоюза запроса о расширении показаний для применения эрибулина, который был одобрен в июле 2014 г. Теперь Халавен в монотерапии показан при лечении местнораспространенного и метастатического рака молочной железы, прогрессирующего после завершения минимум одного режима химиотерапии, проводившейся по поводу распространенного процесса; режим ранее проводившейся терапии должен включать антрациклин и таксан, использовавшиеся адьювантно или по поводу метастатической фазы заболевания, за исключением пациентов, не пригодных для проведения такой терапии [1].

Для принятия решения по одобрению расширения показаний для применения Халавена Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) было запрошено проведение объединенного анализа результатов исследований EMBRACE и 3014. В ЕМА хотели удостовериться в преимуществе эрибулина по сравнению с контрольным видом лечения в отдельных подгруппах, в зависимости от статуса HER2 и наличия тройного негативного фенотипа. В частности, было запрошено проведение объединенного анализа показателей ОВ, полученных в исследовании 301, а также обновленных результатов оценки ОВ (при наличии 77 % данных), полученных в исследовании 305 (EMBRACE), в зависимости от статуса HER2 и наличия тройного негативного фенотипа. Также было запрошено проведение анализа выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в популяции пациентов с РМЖ с тройным негативным фенотипом. Ввиду различий в дизайне двух исследований, простое объединение данных без коррекции могло бы привести к появлению систематических ошибок вследствие того, что в группе эрибулина оказалось больше пациентов, получавших терапию последних линий, поэтому производилась коррекция данных. Всего в объединенный анализ вошли данные о 1864 больных, из которых 1062 получали эрибулин и 802 – препарат сравнения (из них 593 больных, т.е. 74 %, получали капецитабин). По результатам объединенного анализа, в общей популяции выявлено достоверное улучшение ОВ в группе эрибулина: на 2,4 мес по сравнению с контрольной группой – 15,2 и 12,8 мес соответственно ( $p=0,003$ ); данное различие появлялось рано и сохранялось в течение всего периода терапии. В подгруппе HER2-негативных пациентов



эрибулин обеспечивал достоверное увеличение по сравнению с контрольным режимом терапии почти на 3 мес – 15,2 и 12,3 мес соответственно, а среди больных РМЖ с тройным негативным фенотипом эрибулин по сравнению с контрольным режимом терапии достоверно увеличивал медиану ОВ на 4,7 мес – 12,9 и 8,2 мес соответственно ( $p=0,006$ ).

Таким образом, по результатам объединенного анализа данных двух крупных рандомизированных исследований III фазы было доказано, что:

- эрибулин достоверно увеличивает ОВ по сравнению с другими препаратами в монотерапии в общей популяции и среди больных Her2-негативным РМЖ, и с РМЖ с тройным негативным фенотипом;

- увеличение выживаемости на фоне терапии эрибулином было не только статистически, но и клинически значимо;

- профиль безопасности эрибулина был стабильным в различных исследованиях, а побочные эффекты поддаются коррекции.

Поэтому эрибулин следует расценивать как химиотерапию выбора при лечении распространенного РМЖ у пациентов, получавших ранее таксаны и антрациклины после завершения как минимум одной линии химиотерапии по поводу распространенного процесса.

После основных докладов состоялась дискуссия, во время которой специалисты обсуждали место эрибулина в терапии метастатического РМЖ, а также перспективы, открывающиеся перед специалистами в связи с изменениями показаний к применению эрибулина: в России, вслед за США и странами Европы, на основании данных приведенных исследований, эрибулин был одобрен для применения у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать

антрациклины и таксаны, в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты [1].

Главный онколог СФО, академик РАН, профессор Е.Л. Чойнзонов, резюмируя прослушанные доклады, еще раз подчеркнул, что в эпоху доказательной медицины выбор тактики лечения должен быть основан на результатах рандомизированных исследований и препараты, достоверно увеличивающие общую выживаемость, следует использовать последовательно для достижения максимально возможной продолжительности жизни пациентов. Эрибулин увеличивает общую выживаемость у пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания, в том числе с тройным отрицательным или HER2-отрицательным фенотипом, а также при метастатическом поражении 2 и более органов. С учетом новых показаний эрибулин должен стать в ближайшее время препаратом, который онкологи СФО смогут использовать в своей ежедневной практике.

Подводя итоги заседания специалисты пришли к следующему заключению:

- появление эрибулина в арсенале онкологов, несомненно, является большим достижением в лечении РМЖ;

- чем раньше начато лечение эффективными препаратами, тем больший эффект можно ожидать;

- наибольший выигрыш в ОВ от применения эрибулина будут иметь пациенты с тройным отрицательным и HER2-отрицательным статусом опухоли. Но не стоит лишать пациентов с Her2-позитивным фенотипом возможности лечиться эрибулином, поскольку необходимость применения химиотерапевтических препаратов существует и у этих пациентов.

По мнению экспертов, эрибулин должен занять важное место в лечении больных метастатическим РМЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012 (с изменениями от 25.11.14)).
2. Семглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 148–152.
3. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bougnoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Men-

eses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

4. Kaufman P.A., Cortes J., Awada A., Yelle L., Perez E.A., Velikova G., Olivo M.S., He Y., Dutcus C.E., Cortes J. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33 (6). P. 594–601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892.