

# Eribulin v liečbe karcinómu prsníka

Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., MUDr. Hana Garanová

Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Metastatický karcinóm prsníka (MKP) je chemosenzitívne ochorenie. Liečebná stratégia pacientok s MKP vyžaduje zváženie bezre-lapsového prežívania, počet a typ predchádzajúcej chemoterapie, endokrinnnej, targetovej liečby, predchádzajúcu citlivosť na liečbu, toleranciu, preferenciu pacienta a kvalitu života. Cieľom liečby metastatického ochorenia, kde je kurabilita nemožná, je dosiahnutie stabilizácie choroby, predĺženie očakávanej dĺžky života a zlepšenie kvality života. Nové liečebné možnosti pomáhajú predĺžiť prežívanie pacientok s MKP. Eribulin mesylát je non-taxánový inhibítor mikrotubulov predlžujúci prežívanie pacientok s MKP. Mechanizmus účinku, farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť tohto nového lieku je komentovaná v tomto článku.

**Kľúčové slová:** metastatický karcinóm prsníka, chemoterapia, eribulin.

## Eribulin in treatment of breast cancer

Metastatic breast cancer MBC is a chemosensitive disease. Treatment strategies for patients with MBC must consider the disease-free interval, the number and type of prior chemotherapeutic, endocrine and targeted agents, prior sensitivity to treatment, tolerability, patients preference and quality of life. In the metastatic setting where in most cases cure is not possible, the goal of treatment is to achieve stabilization, extend life expectancy and ensure quality of life is maintained. New treatment option have now helped prolong the survival of patients with MBC. Eribulin mesylate is a non-taxane microtubule inhibitor, it is drug that can prolong the survival of patients with breast cancer. The mechanism of action, pharmacokinetics, the efficacy and safety data of this new agent are presented in this paper.

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

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 49–54

## Úvod

Karcinóm prsníka je najčastejšie diagnostikovaný nádor a príčina úmrtia u žien v produktívnom veku. V západných krajinách Európy je jedna z 8 žien postihnutá týmto ochorením. Ročne sa diagnostikuje 1,38 milióna nových prípadov a 458 400 úmrtí. Najväčší rizikový faktor pre toto ochorenie predstavuje ženské pohlavie a zvyšujúci sa vek. V čase diagnózy je 6 % všetkých karcinómov prsníka klasifikovaných ako metastatické ochorenie. Päťročné prežívanie sa uvádza na úrovni 22 %. Predpokladané prežívanie pri zachytení pokročilého karcinómu prsníka predstavuje približne 18 až 36 mesiacov. Za prognostický faktor celkového prežívania (OS) pri pokročilom karcinóme prsníka sa považuje grade 3, zvyšujúci sa vek, hormón receptor-negatívne (HR-) ochorenie a stav bez chirurgickej

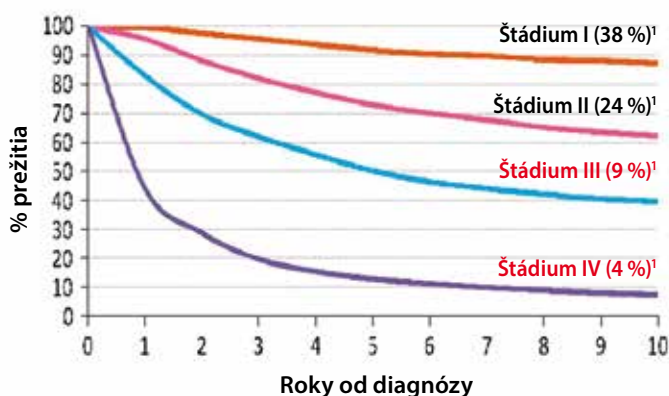
liečby (konzervatívnej alebo mastektómie) (2, 4, 11, 51). Prežívanie pri karcinóme prsníka podľa klinických štádií je uvedené na obrázku 1.

Karcinóm prsníka je príklad rýchleho rozvoja vedeckých poznatkov, začínajúc od molekulárnej diagnostiky a končiac cieľovou liečbou na molekulárnej úrovni. Je to nádor morfológicky aj geneticky veľmi heterogénny. Liečbou prvej línie MKP dosahujeme len asi 10 – 30 % kompletných odpovedí. Hlavným cieľom liečby je predĺženie života pacientok, kontrola progresie ochorenia, zmiernenie symptómov a zlepšenie kvality života. Včasná diagnostika a nové liečebné možnosti zlepšili v posledných rokoch prežívanie pacientok s karcinómom prsníka približne o 1 % ročne. Päťročné prežívanie MKP je vyššie o 25 % (6, 7, 38, 43, 44). Tento trend sa odzrkadľuje aj na obrázku 2 o zlepšení prežívania.

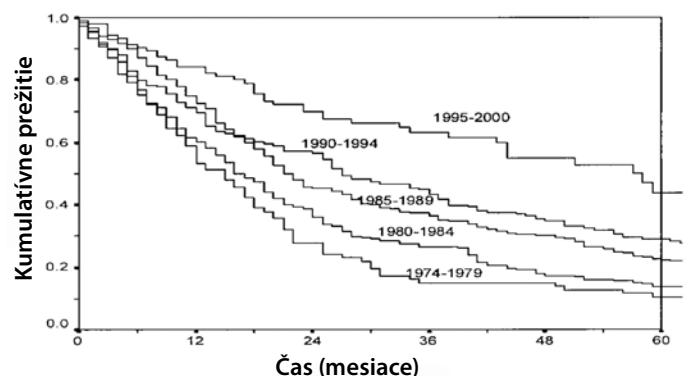
A aj keď ťažiskový program klinických štúdií je sústredený predovšetkým na cieľnú liečbu, v bežnej klinickej praxi je chemoterapia (CHT) základný liečebný postup. V CHT používame antracyklíny, taxány, kapecitabín a ďalšie cytostatiká. Návrh liečebnej stratégie vyžaduje od lekárov skúsenosť a široké znalosti (1, 8, 12, 32, 37, 40, 41). A aj keď liečba MKP je účinná, v 90 % zlyháva z dôvodov získanej rezistencie na antracyklíny a taxány, a tak sa využívajú ďalšie možnosti liečby (10, 15, 21, 55). Účinnými látkami protinádorovej liečby sú prírodné produkty, ktoré sú podkladom na umelú syntézu účinnej látky. Zdá sa, že asi štvrtina antineoplastických látok pochádza z rastlín, napríklad vinca alkaloidy, taxány, podofylotoxín, kamptotecín, halichondríny a ďalšie (8, 35, 42, 56).

Pokroky v pochopení biológie karcinómov prsníka viedli k vývoju nových účinných liekov

**Obrázok 1.** Prežívanie pri karcinóme prsníka podľa klinických štádií

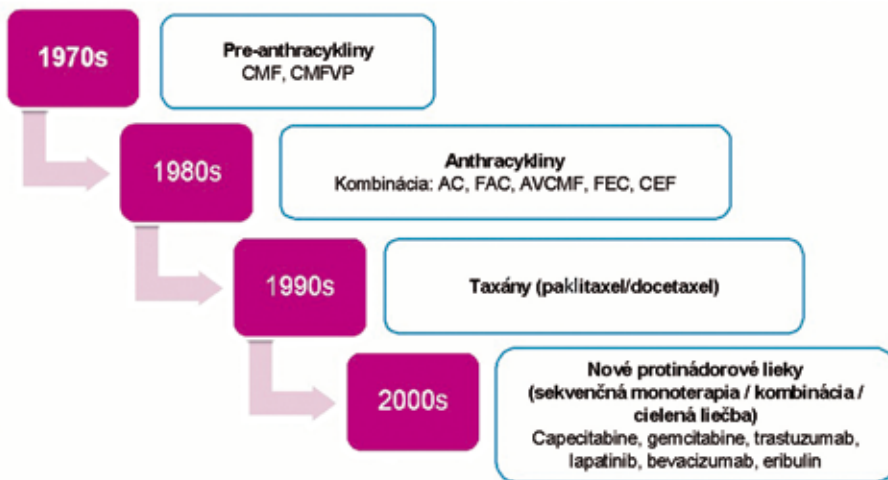


**Obrázok 2.** Prežívanie pacientok s MKP



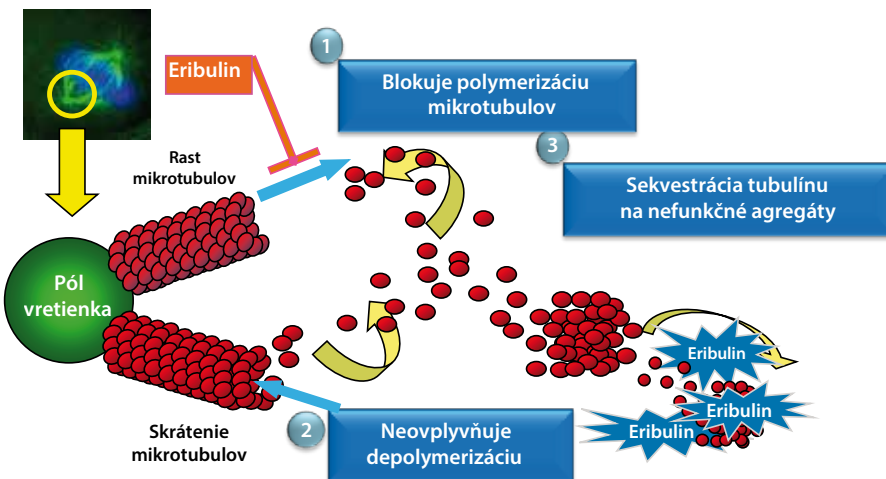
K dispozícii máme niekoľko liečebných modalít, avšak žiadny „zlatý štandard“.

**Obrázok 3.** Vývoj nových účinných liekov (Giordano S, Buzdar, et al. Cancer 2004; 100(1) 44-52 US food and Drug Administration. Whats new from the Office of Hematology Oncology Products: 2011)

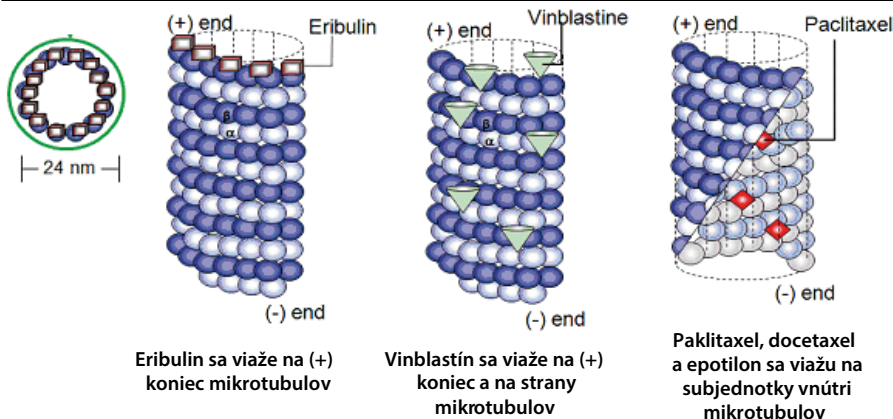


Vysvetlivky: A – doxorubicín; C – cyklofosamid; E – epirubicín; F – fluorouracil; M – metotrexát; P – prednizón; V – vinkristín

**Obrázok 5.** Mechanizmus účinku eribulinu (Jordan MA, et al. Mol Cancer Ther. 2005;4:1086-1095. Jordan MA et al. Current Cancer Drug Targets. 2007; 7:730-742)



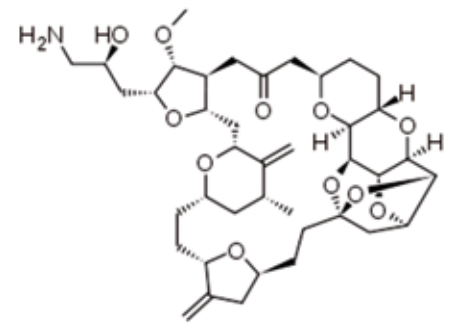
**Obrázok 6.** Mechanizmus účinku eribulinu, vinblastínu a paklitaxelu



Halichondrín B bol objavený v Japonsku, izolovaný z japonskej morskéj huby *Halichondria okadaei*. Protinádorové účinky boli opísané v roku 1986. V USA (NCI) bol v roku 1991 opísaný účinok na tubulín prostredníctvom nekompetitívnej väzby v mieste naviazania vinca alkaloidov s po-

rušením mitotického vretienka a zastavením delenia bunky v G 2 fáze. V roku 1985 – 1992 sa v NCI pokúsili o pestovanie tejto huby na morských farmách, jeho produkcia však bola nedostatočná. V roku 1992 bol halichondrín syntetizovaný skupinou Yoshito Kishi na Harvarde

**Obrázok 4.** Eribulin mesylát (Jordan MA, et al. Mol Cancer Ther. 2005;4:1086-1095. Jordan MA et al. Current Cancer Drug Targets. 2007; 7:730-742)



a tento syntetický materiál bol testovaný v EISAI. Do roku 1998 sa datuje syntéza eribulinu a začiatok spolupráce s NCI. Následne do roku 2006 prebehli klinické štúdie I-III fázy, kde sa dokázala biologická aktivita pri karcinóme prsníka, kolone, lymfómoch, prostate a melanóme. V roku 2011 bol eribulin schválený v EÚ (3, 5, 52, 59).



### Eribulin mesylát

Eribulin mesylát je inhibítor mikrotubulov netaxánového typu. Ide o syntetický analóg halochondrínu B, izolovaného z morskéj huby (24).

Syntetický analóg halichondrínu B je účinný i pri tých nádoroch, ktoré sú rezistentné na iné lieky zacielené na mikrotubuly. Eribulin sa viaže na koniec mikrotubulov, blokuje ich rast bez skrakovania a tvorí formácie neproduktívnych tubulínových agregátov. Tento mechanizmus je odlišný od iných liekov ovplyvňujúcich tubulín (taxány, vinca alkaloidy). Navyše nemá skříženú rezistenciu na taxány (46, 57).

Eribulin sa viaže na samotné miesto solubilného tubulínu s malou afinitou a na malom množstve na konci mikrotubulov s vysokou afinitou. Táto väzba vedie k blokáde dimerizácie tubulínu. Eribulin sa viaže blízko tubulínovej vinca domény na rozhraní dvoch tubulínových heterodimérov, neovplyvňuje skrakovania mikrotubulov (16, 19, 28, 31, 59).

Mechanizmus účinku eribulinu blokádou polymerizácie tubulínu je na obrázku 5 a 6.

Mimo klasický antimitotický efekt spôsobuje eribulin aj remodeláciu vaskularizácie nádorov

a reverziu epiteliálne-mezenchymálnej premeny (EMT). Nádorové bunky reverzibilne menia fenotyp cestou EMT a MET (mezenchymálna epiteliálna premena), zobrazené na obrázku 7.

### Farmakokinetika

Eribulin má lineárnu farmakokinetiku s rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje pomalá eliminačná fáza. Stredný polčas eribulinu je 40 hodín. Eribulin je primárne metabolizovaný cez cytochróm P-450 (CYP) izoenzým 3A4 na 4 neaktívne metabolity. Močom sa vylučuje len asi 5 – 7 % eribulinu v nezmenenej forme a asi 82 % sa vylučuje stolicou. Eribulin neovplyvňuje metabolismus iných liekov s rovnakým odbúraním, má teda minimálne riziko liekových interakcií v klinickej praxi (19, 30, 59).

Porucha pečeneových funkcií vyžaduje redukciiu dávky. Aj pacienti s horšou renálnou funkciou pravdepodobne vyžadujú redukciiu dávky (58).

### Klinické využitie eribulinu pri MKP

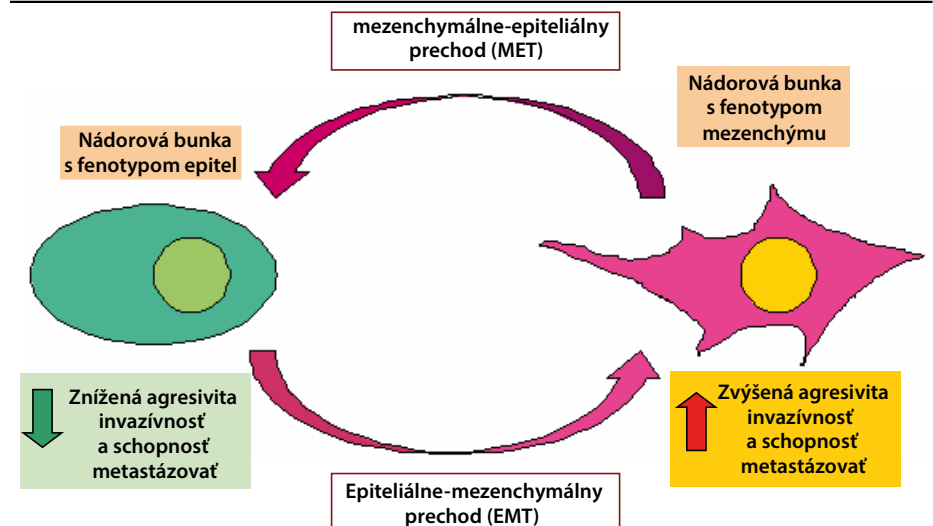
Štúdie fázy I sa zaoberali optimálnou dávkou. Maximálne tolerovaná dávka v týždňovom režime sa pohybovala od 0,25 až 1,4 mg/m<sup>2</sup>. V štúdiu s 3-týždňovým podaním bola maximálne tolerovaná dávka 2 mg/m<sup>2</sup>. Najčastejšie zaznamenanú toxicitu predstavovala neutropénia (23, 36, 48, 49, 50).

Dve klinické štúdie fázy II potvrdili účinnosť eribulinu a únosnú toxicitu. Všetky pacientky sledované v tejto fáze boli predliečené taxánmi. V štúdiu so 103 predliečenými pacientkami s MKP bol aplikovaný eribulin v dávke 1,4 mg/m<sup>2</sup> v 2- až 5-minútovej infúzii 1., 8., a 15. deň cyklu za 28 dní.

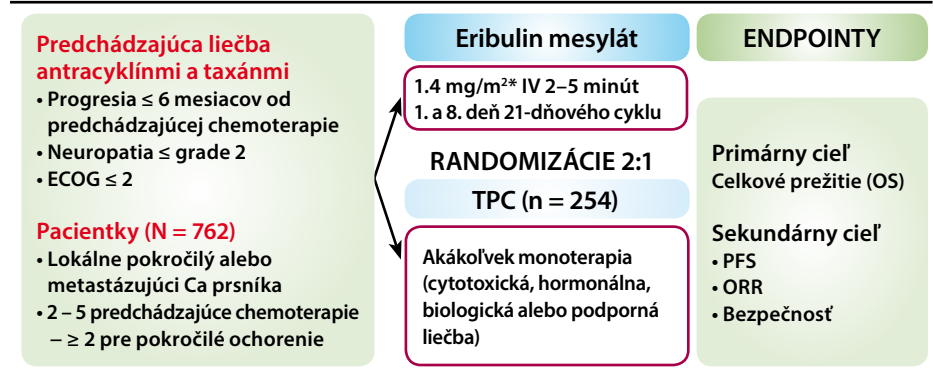
Pre neutropéniu bol režim zmenený na 21-dňový cyklus. Parciálna remisia sa ukázala u 11,5% pacientok a klinický benefit u 17,2% chorých. Medián trvania odpovede bol 5,6 mesiaca, medián času do progresie 2,6 mesiaca a medián prežívania 9 mesiacov. Toxicitu stupňa 3 alebo 4 predstavovala neutropénia, únava, periférna neuropatia a febrilná neutropénia.

V ďalšej štúdiu II fázy bolo zaradených 291 pacientok (prof. Cortese) s MKP predliečených antracyklínmi, taxánmi a kapecitabínom. Eribulin absolvovali pacientky v 21-dňovom režime v dávke ako v predchádzajúcej štúdiu. Parciálna remisia bola registrovaná na úrovni 9,3 % podľa nezávislého hodnotenia a 14,1 % podľa investigátorov, klinický benefit 17,1 %, čas odpovede 4,1 mesiaca, medián času do progresie 2,6 mesiaca, medián celkového prežívania 10,4 mesiaca. Najčastejšia toxicita ako v predchádzajúcich sledovaniach (18, 22, 54).

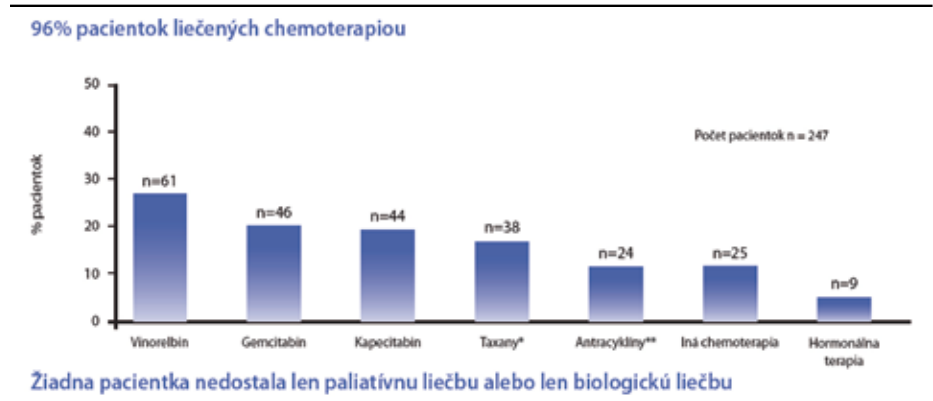
**Obrázok 7.** Nádorové bunky reverzibilne menia fenotyp cestou EMT a MET (Yoshida T, Ozawa Y, et al. Br J Cancer 2014;110:1497-1505)



**Obrázok 8.** Štúdia 305, EMBRACE (globálna, randomizovaná, otvorená fáza III) (Cortes J, O'Shaughnessy J et al. Lancet. 2011;377(6769):914-923)



**Obrázok 9.** EMBRACE: Liečba podľa voľby lekára (Twelves C, et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl); abstr CRA1004^A)



V tretej japonskej štúdiu u 81 pacientok boli výsledky aj toxicita podobné ako v dvoch predchádzajúcich štúdiách.

Medzinárodnou multicentrickou, otvorenou randomizovanou klinickou štúdiou pre eribulin sa stala štúdia EMBRACE (Eribulin Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physicians Choice Versus E7389). Štúdia ukázala štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania pacientok liečených eribulinom oproti pacientkam liečeným

podľa voľby lekára. Na obrázku 8 je uvedený dizajn štúdie EMBRACE.

Eribulin bol aplikovaný u značne predliečených pacientok s MKP.

V štúdiu EMBRACE bolo zaradených 762 pacientok s MKP v pomere 2 : 1 k liečbe eribulinom alebo voľbe lekára (vinorelbín 25 %, gemcitabín 19 %, kapecitabín 18 %, taxány 15 %, antracyklíny 10 %). Pre túto skupinu bolo možné indikovať aj len podpornú lieč-

bu. Hormonálnu liečbu absolvovalo 4 % pacientok. Vhodné pacientky museli mať aspoň dva paliatívne režimy (antracyklíny, taxány) predtým. Posledné trvanie odpovede malo byť dlhšie ako 6 mesiacov. Parametre kritérií boli dobre vyvážené. Medián veku 55,2 roka (27 – 85), 16 % HER2+, 19 % TNBC, medián 4 predchádzajúce cytostatiká (17, 53).

Eribulin bol podávaný v dávke 1,4 mg/m<sup>2</sup> v infúzii 1. a 8. deň cyklu raz za 21 dní. Liečba prebiehala do progresie choroby alebo neakceptovateľnej toxicity.

Primárny cieľ je uvedený vyššie. Medián trvania u pacientok s eribulinom bol 2,1 mesiaca a 1 mesiac pre pacientky v druhom ramene. Najčastejšie miesto výskytu metastáz bol skelet a pečeň. Na obrázku č. 9 sú uvedené antineoplastické látky podľa výberu lekára.

Finálna analýza bola vykonaná po 589 úmrtiach. Štatisticky významné bolo predĺženie celkového prežívania u pacientov randomizovaných v ramene s eribulinom s mediánom 13,2 mesiaca (95 % CI, 12,1 – 14,4 mesiaca) oproti 10,5 mesiaca (95 % CI 9,2 – 12,0 mesiaca) v kontrolnom ramene (Hazard Ratio 0,81: 95 % CI 0,67 – 0,96 p = 0,014. Objektívna odpoveď v skupine s eribulinom – 12 % (95 % CI 9,4 – 15,5) a medián trvania 4,2 mesiaca (95 % CI 3,8 – 5,0 mesiaca). Medián trvania odpovede medzi oboma skupinami sa nijako významne nelíšil. Uvedené výsledky sú prezentované na obrázku 10 a 12.

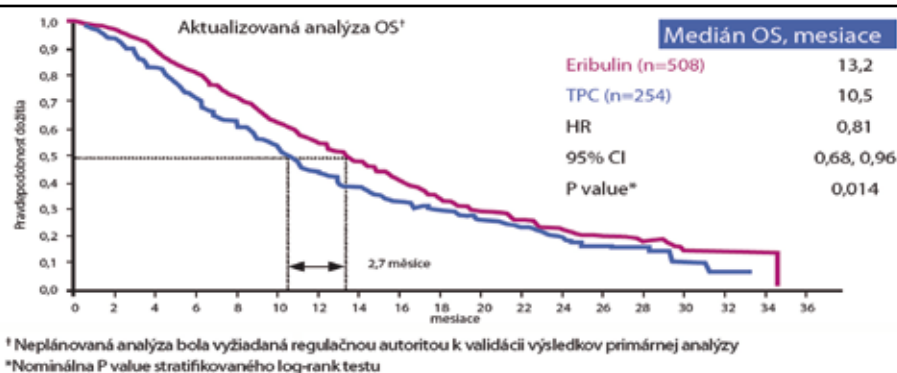
Liečebné výsledky v bezrelapsovom prežívaní sú na obrázku 11 jednak hodnotenie podľa nezávislej komisie a podľa investigátorov. Medián prežívania bez progresie ochorenia bol 3,6 mesiaca (95 % CI 3,3 – 3,7) u pacientok s eribulinom a 2,2 mesiaca v druhom ramene (HR 0,87 : 95 % CI 0,71 – 1,05; p = 0,137) (33).

Nežiaduce účinky sa vyskytli u 25 % pacientok, grade 3 – 4 u 5 % pacientok. Opäť sa medzi skupinami mimoriadne nelíšili. Najvýznamnejším dôvodom prerušenia liečby bola periférna neuropatia (5 %).

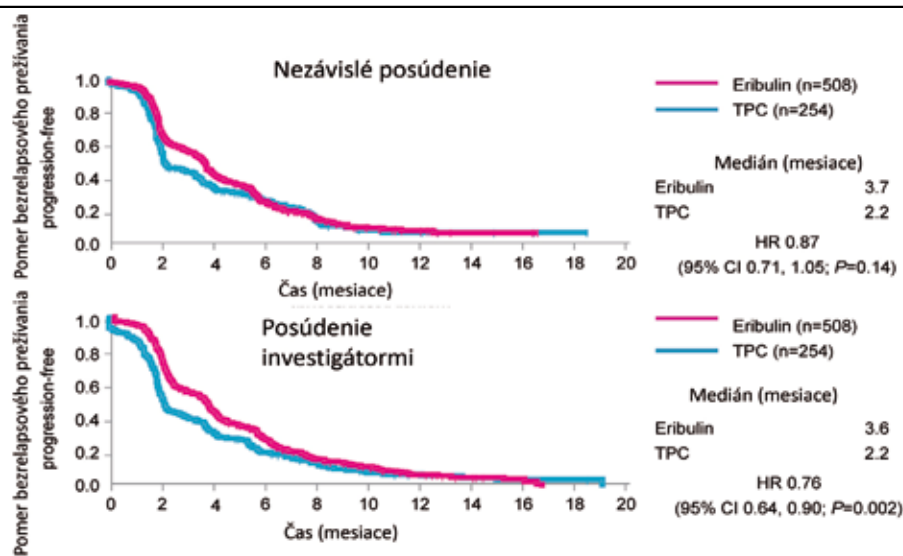
Štúdia splnila primárny cieľ. V aktualizovanej analýze (76 %, respektíve 80 % ukončených prípadov, obrázok 12) mali pacientky liečené eribulinom lepšie celkové prežívanie ako pacientky liečené podľa voľby lekára. Objektívna liečebná odpoveď bola v skupine pacientok liečených eribulinom 12 % a 5 % v druhom ramene (p = 0,002).

Ďalšia štúdia fázy III bola multicentrická, otvorená randomizovaná štúdia 301, ktorá mala za cieľ porovnať účinnosť eribulinu a kapecitabínu pri MKP (obrázok 13). Výsledky boli prezentované v San Antoniu 2012. Zaradených bolo 1102 pa-

**Obrázok 10.** EMBRACE: Štatisticky významné zlepšenie OS pri liečbe eribulinom. (Cortes J, O'Shaughnessy J et al. Lancet. 2011;377(6769):914–923. Twelves C, et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr CRA1004<sup>Λ</sup>)



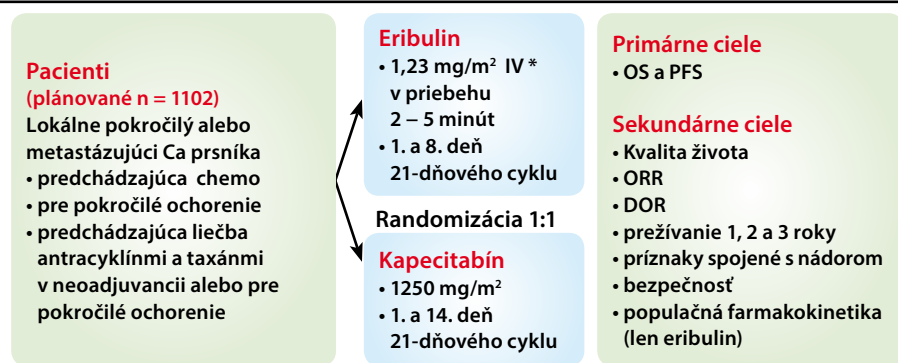
**Obrázok 11.** EMBRACE: Progression free survival (bezrelapsové prežívanie) (Cortes J, O'Shaughnessy J et al. Lancet. 2011;377(6769):914–923; Twelves C, et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr CRA1004<sup>Λ</sup>)



**Obrázok 12.** EMBRACE: Celková liečebná odpoveď (ORR) (Twelves C, et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr CRA1004<sup>Λ</sup>)

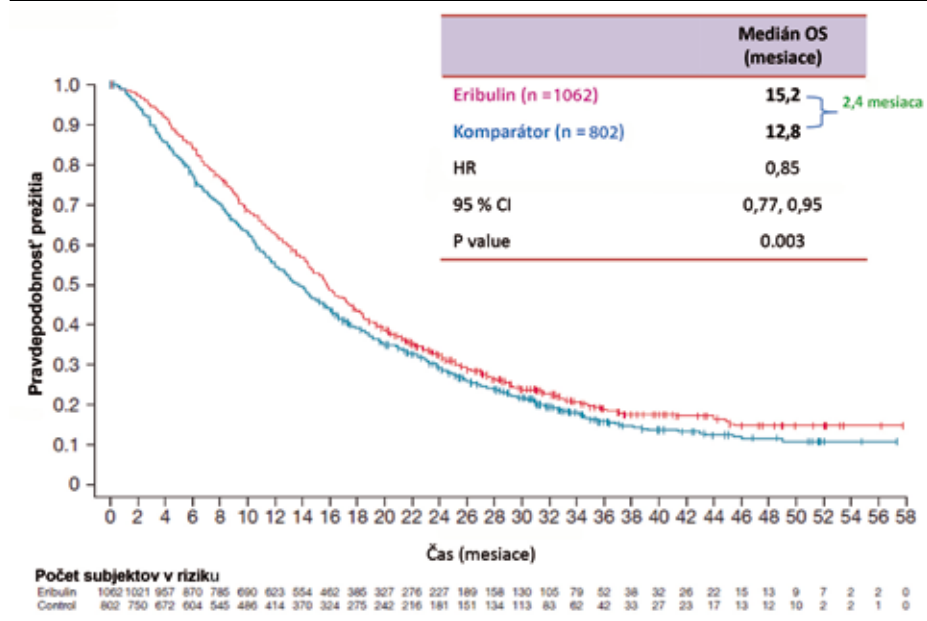
	Nezávislé posúdenie		Posúdenie investigátormi	
	Eribulin (n = 468)	TPC (n = 214)	Eribulin (n = 468)	TPC (n = 214)
ORR (CR + RR), %	12	5	13	7
p-value	0,002		0,028	
SD %	44	45	47	45
PD %	41	49	38	45
NE %	3	1	2	2
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months), %	23	17	28	20

**Obrázok 13.** Dizajn štúdie s eribulinom 301 (Kaufmann PA., Awada A et al. SABCS 2012)

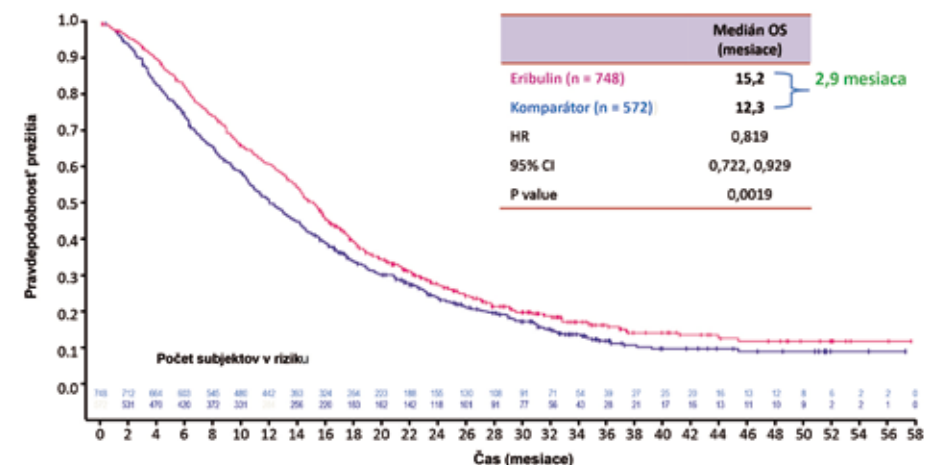


\* Ekvivalent 1,4 mg/m<sup>2</sup> eribulinu mesylátu  
Vysvetlivky: DOR – Duration of Response; ORR – Objective response rate; HER2 – Human epidermal growth factor receptor type 2; IV intravenous; PFS – Progression-free survival

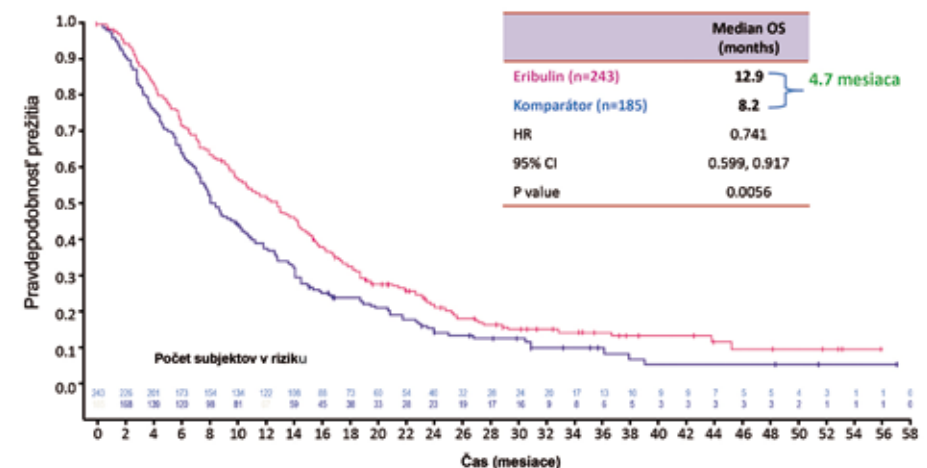
**Obrázok 14.** Celkové prežívania súhrnnej analýzy zo štúdií 305 a 301 (Twelves CH, et al. Efficacy of eribulin in patients with metastatic breast cancer : a pooled analysis by HER2 and ER status; Poster #95 presented at the American Society of Clinical Oncology 50th Annual Meeting, 30 May–3 June 2014, Chicago, IL, USA)



**Obrázok 15.** Celkové prežívania súhrnnej analýzy zo štúdií 305 a 301 u HER-2 negatívnych pacientok (Twelves CH, et al. Efficacy of eribulin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis by HER2 and ER status; Poster #95 presented at the American Society of Clinical Oncology 50th Annual Meeting, 30 May–3 June 2014, Chicago, IL, USA)



**Obrázok 16.** Celkové prežívania súhrnnej analýzy zo štúdií 305 a 301 u triple negatívnych pacientok (Twelves, CH, et al. Efficacy of eribulin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis by HER2 and ER status; Poster #95 presented at the American Society of Clinical Oncology 50th Annual Meeting, 30 May–3 June 2014, Chicago, IL, USA)



cientok s pokročilým a MKP predliečených antracyklínmi a taxánmi. V tejto štúdií sa eribulin použil vo včasnejších líniiach liečby. V prvej línii 20 %, v druhej 52 % a v tretej 27,2 % pacientok. Primárnym cieľom bolo celkové prežívania a čas do progresie (29).

Štúdia síce ukázala trend celkového zlepšenia prežívania v skupine pacientok s eribulinom, výsledok však nebol v celej skupine pacientok štatisticky významný ( $p = 0,056$ ). Medián prežívania u pacientok s eribulinom bol 15,9 mesiaca oproti 14,5 mesiaca s kapecitabínom. (HR 0,879 : 95 CI 0,770 – 1,003;  $p = 0,056$ ) PFS sa v oboch skupinách PFS nelíšilo. (4,1 vs. 4,2 mesiaca) (HR 1,079: 95 % CI: 0,932 – 1,250;  $p = 0,305$ ) Výsledky v podskupinách však ukázali, že niektoré skupiny pacientok by mohli dosiahnuť lepšie celkové prežívania. HER 2 negatívne (15,9 vs. 13,5 mesiaca), ER negatívne (14,4 vs. 10,5 mesiaca) pacientky s viac ako dvoma lokalitami nádorovej choroby. Celkové prežívania sa najvýznamnejšie ukázalo v skupine pacientok s triple negatívnym nádorom (14,4 vs. 9,4 mesiaca) (HR 0,702: 95 % CI 0,545 – 0,906;  $p = 0,006$ ).

Eribulin nie je schválený v liečbe 1. línie MKP. Profil toxicity sa ukázal rovnako, ako je známy z iných štúdií. Napriek tomu, že štúdia 301 nedosiahla navrhnutý cieľ, potvrdila účinnosť eribulinu pri HER 2 negatívnom a triple negatívnom MKP. Aj na základe analýzy cost-benefit je cena porovnateľná s inými režimami chemoterapie v rovnakej indikácii.

Súhrnná analýza štúdií 301 a 305 je uvedená na obrázku 14, 15 a 16. Jednoznačne potvrdzuje prínos využitia aplikácie eribulinu pri lokálne pokročilých a MKP v skorších líniiach liečby a správnej indikácii.

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka eribulinu v podobe roztoku na priame použitie je 1,23 mg/m<sup>2</sup> (ekvivalent 1,4 mg/m<sup>2</sup> eribulinu mesylátu) 1. a 8. deň v 21-dňovom cykle. Redukcia dávky nutná pri hepatálnom a eventuálne aj renálnom poškodení. Aplikuje sa v rýchlej infúzii (2 – 5 minút v 100 ml fyziologického roztoku). Otvorený eribulin sa môže použiť do 4 hodín pri izbovej teplote alebo do 24 hodín v chladničke.

### SPC Halaven™ (eribulin)

Eribulin je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo MKP s progresiou po minimálne jednom chemoterapeutickom režime pre pokročilé ochorenie. Predchádzajúca liečba by mala zahŕňať antracyklín a taxán, buď v prídavnom, alebo metastatickom podávaní,

s výnimkou pacientok, u ktorých neboli tieto terapie vhodné. Eribulin sa má podávať na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxickéj chemoterapie, len pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami s vhodným používaním cytotoxických liekov.

## Záver

MKP je dnes deklarovaný za chronicky liečiteľné ochorenie (14, 25, 47). Aj keď sa záujem odbornej verejnosti zameriava prevažne na skupinu pacientok HER-2 pozitívnych a s tým súvisiace hľadanie nových biologických látok, chemoterapia ostáva naďalej kľúčovou liečebnou stratégiou všetkých typov MKP (13, 2, 25, 26).

Eribulin, nový syntetický inhibítor polymerizácie, bol na základe výsledkov klinických štúdií zaradený do širokej palety antineoplastických látok na liečbu MKP. Výsledky ukazujú, že eribulin predlžil celkové obdobie prežívania u pacientok v 3. línii liečby. V súčasnosti je to jediná molekula, ktorá predlžuje život i u ťažko predliečených pacientok s MKP. Tento liek by však mal byť veľmi uvážene indikovaný tam, kde reálne možno očakávať predĺženie života. Ani dnes nie je možné očakávať zázraky u preterminálnych pacientok.

## Literatúra

- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26:3950–3957.
- American Cancer Society: Cancer Facts & Figures for African Americans 2011–2012. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2011.
- 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. Phase II trial confirming efficacy of eribulin in Asian patients with advanced-stage, heavily pretreated breast cancer patients.
- Arriagada R, Spielmann M, Koscielny S, et al. Patterns of failure in a randomized trial of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Ann Oncol*. 2002;13:1378–1386.
- Bai RL, Paull KD, Herald CL, et al. Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. *J Biol Chem*. 1991;266:15882–15889.
- Banerji U, Kuciejewska A, Ashley S, et al. Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast*. 2007;16:359–366.
- Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, et al. Metaanalysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:221–229.
- Blohermer JU, Schmid P, Hilfrich J, et al. Epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and docetaxel as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomised phase III trial. *Ann Oncol*. 2010;21:1430–1435.
- Bode CJ, Gupta ML Jr, Reiff EA, et al. Etoposide and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry*. 2002;41:3870–3874.
- Burzykowski T, Buysse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1987–1992.
- Cancer facts and figures 2010. Atlanta: American Cancer Society, 2010.
- Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(17):1174–1181.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*. 2012;21(3):242–252.
- Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000372, 2009.
- Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:378–390.
- Cortes J, Montero AJ, Gluck S. Eribulin mesylate, a novel microtubule inhibitor in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(2):143–151. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.03.006. Epub 2011 May 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;377:914–923.
- 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.
- Devriese A, Witteveen P, Voest EE, et al. Eribulin dosing in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment. ASCO General meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl): abstract 2544.
- Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2144–2149.
- Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:2078–2099.
- Gitlitz BJ, Tsao-Wei DD, Groshen S, et al. A phase II study of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a taxane: a California cancer consortium trial. *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):574–578.
- Goel S, Mita AC, Mita M, et al. 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.
- Halaven (eribulin mesylate) injection package insert. Woodcliff Lake, NJ: 2010 Nov; Eisai;
- Health USNlo. Study of Neoadjuvant Carboplatin, Eribulin and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer. 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01388647>.
- Health USNlo. Trial of Eribulin/ Cyclophosphamide or Docetaxel/ Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced HER2-Negative Breast Cancer. 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527487>.
- Jassem J, Carroll C, Ward SE, et al. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45:2749–2758.
- Jordan MA, Kamath K, Manna T, et al. The primary anti-mitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:1086–1095.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. 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. Presented at: 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, USA, 4–8 December 2012 (Abstract S6).
- Kuznetsov G, TenDyke K, Yu MJ, Littlefield BA. 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, abstr C58.
- Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res*. 2004;64:5760–5766.
- Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al: Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2- negative metastatic breast cancer: Interim efficacy results of the randomised, open-label, noninferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:125–133.
- Lee JJ, SM Swain. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006;24:1633–1642.
- Luduena RF, Roach MC, Prasad V et al. Interaction of halichondrin B and homohalichondrin B with bovine brain tubulin. *Biochem Pharmacol*. 1993;45:421–427.
- Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:143–148.
- Mukohara T, Nagai S, Mukai H et al. Eribulin mesylate in patients with refractory cancers: a Phase I study. *Invest. New Drugs*. 2012;30(5):1926–1933.
- Mukonje T, Santana-Davila R: Evaluation of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), or time to progression (TTP) in systematic review of randomized clinical trials (RCT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 1089).
- National Collaborating Centre for Cancer (UK): *Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment*. Cardiff, United Kingdom: National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009. p 90–332.
- Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol. Cancer Ther*. 2008;7(7):2003–2011.
- Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buysse M, et al: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1980–1986.
- Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, et al: Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from AVADO. *Eur J Cancer*. 2011;47:2387–2395.
- Ramawat KG, Goyal S. *Natural products in cancer chemoprevention and chemotherapy*. In: Ramawat KG, ed. Herbal drugs: ethnomedicine to modern medicine. Berlin, Germany: Springer, 2009:153–171.
- Saad ED, Katz A, Buysse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28:1958–1962.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
- Simmons TL, Andrianasolo E, McPhail K, et al. Marine natural products as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:333–342.
- Smith JA, Wilson L, Azarenko O, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry*. 2010;49:1331–1337.
- Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2010;28:3256–3263.

48. Swami U, Chaudhary I, Ghalib MH, et al. Eribulin – a review of preclinical and clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(2):163–184.
49. Swami U, Petrylak DP, Raftopoulos H, et al. Phase IB study of eribulin mesylate in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors [abstract 2589]. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl):15
50. Tan AR, Rubin EH, Walton DC, et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res*. 2009;15(12):4213–4219.
51. Tesařová P. Nová, život prodlužující chemoterapie pro pacientky s generalizovaným karcinomem prsu. *Prague Onco Journal*. 2014:45–50.
52. Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res*. 2001;61(3):1013–1021.
53. Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, et al. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:160–163.
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. *J Clin. Oncol*. 2009;27(18):2954–2961.
55. Valero V, Hortobagyi GN. Are anthracycline-taxane regimens the new standard of care in the treatment of metastatic breast cancer? *J Clin Oncol*. 2003;21:959–962.
56. Vriens B, Lobbezoo D, Voogd A, et al. P5-18-06: Taxanes and cyclophosphamide are equally effective in breast cancer: A meta-analysis of ten phase III trials in early and advanced disease. *Cancer Res* 71, 2012 (suppl 3; abstr P5-18-06)
57. Wang Y, Serradell N, Bolos J, et al. Eribulin mesilate. *Drugs Fut*. 2007;32(8):681.
58. Witteveen PO, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, et al. Eribulin mesylate pharmacokinetics in patients with hepatic impairment. *J Clin Oncol*. 2010;28:2582.
59. Zhang ZY, King BM, Pelletier RD, et al. Delineation of the interactions between the chemotherapeutic agent eribulin mesylate (E7389) and human CYP3A4. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62:707–716.

---

**Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.**  
Východoslovenský onkologický  
ústav, a. s., Košice  
Rastislavova 43, 041 91 Košice  
wagnerova@vou.sk

