

# ESR1 – мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы

**И. В. Колядина**, д.м.н., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины<sup>1</sup>, онколог-маммолог отделения патологии молочной железы, в.н.с. онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>2</sup>

**И. В. Поддубная**, д.м.н., проф., acad. РАН, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

## *ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer*

I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

### Резюме

Проведен анализ современной стратегии лечения распространенного HR+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ), даны критерии гормоночувствительности и гормонорезистентности, и отражены изменения в классификации опухолей с учетом уровня экспрессии рецепторов эстрогенов. Дана подробная характеристика нового потенциального маркера приобретенной гормонорезистентности – активирующей соматической мутации гена рецепторов эстрогенов ESR1, приводящей к конститутивной лиганд-независимой активности рецептора эстрогена; описана предсказательная и прогностическая роль мутации ESR1, ассоциация ее с клиническим течением заболевания и ответом на эндокринотерапию. Представлены исследования по поиску оптимального режима терапии после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах, в том числе и при появлении ESR1 мутации. Даны характеристика и ключевые преимущества химиотерапии эрибулином у пациентов с гормонорезистентным мРМЖ, представлены предварительные результаты исследования EMPOWER по потенциалу применения эрибулина после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах. Данный обзор поможет сформировать концепцию персонализированного подхода к выбору лечебной стратегии при гормонорезистентном мРМЖ.

**Ключевые слова:** распространенный рак молочной железы, критерии гормоночувствительности, первичная и вторичная гормонорезистентность, прогрессирование на CDK4/6-ингибиторах, ESR1 мутация, химиотерапия при HR+/HER2-негативном РМЖ, терапия эрибулином после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах.

### Summary

The analysis of the current strategy for the treatment of advanced HR+/HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) was carried out, the criteria for hormone sensitivity and hormone resistance were given, and the changes in the classification of tumors were reflected taking into account the level of expression of estrogen receptors. A detailed characterization of a new potential marker of acquired hormone resistance – activating somatic mutation of the estrogen receptor gene ESR1, leading to constitutive ligand-independent activity of the estrogen receptor is given; describes the predictive and prognostic role of ESR1 mutation, its association with the clinical course of the disease and response to endocrine therapy. The paper presents studies to find the optimal treatment regimen after progression to CDK4/6 inhibitors, including the emergence of ESR1 mutations. The characteristics and key advantages of eribulin chemotherapy in patients with hormone-resistant mBC are presented, and preliminary results of the EMPOWER study on the potential for eribulin use after progression to CDK4/6 inhibitors are presented. This review will help form the concept of a personalized approach to the choice of a treatment strategy for hormone-resistant mBC.

**Key words:** advanced breast cancer, hormone sensitivity criteria, primary and secondary hormone resistance, progression to CDK4/6 inhibitors, ESR1 mutation, chemotherapy in HR+/HER2-negative breast cancer, eribulin therapy after progression to CDK4/6 inhibitors.

Рак молочной железы (РМЖ) является доминирующей онкопатологией в мире как в структуре заболеваемости, так и смертности от злокачественных новообразований [1, 2]. Причем большинство опухолей представлено люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ, при котором эндокринотерапия является патогенетически обусловленной опцией лечения как при ранних, так и при распространенных стадиях [3].

Проблема выбора лекарственной терапии при метастатическом

раке (мРМЖ) обусловлена многими факторами: менструальным статусом, полученным ранее лечением и длительностью ответа на него, а также симптомностью опухолевого процесса. Согласно рекомендациям российских и зарубежных онкологических сообществ, у пациентов с потенциально гормоночувствительными опухолями при отсутствии показаний к немедленной химиотерапии (признаков висцерального криза) рекомендовано последовательное применение до трех

линий эндокринотерапии и далее, при отсутствии ответа – перевод на химиотерапию [4–6].

### Критерии гормоночувствительности при HR+/HER2-негативном РМЖ

Определение *гормоночувствительности* и *гормонорезистентности* при HR+/HER2-негативном мРМЖ претерпело значимые изменения в последние годы, что требует и переосмысления подходов к индивидуализации лечения больных. Так, традиционно *гормоно-*

чувствительными (гормонопозитивными) считались опухоли, в которых при иммуногистохимическом исследовании выявлена ядерная экспрессия рецепторов эстрогенов и (или) прогестерона (ER/PR)  $\geq 1\%$ ; и в данном случае пациенткам рекомендовалась эндокринотерапия, в том числе и по поводу мРМЖ [4–6]. Однако исследования последних лет поставили под сомнение такой подход; было показано, что течение и прогноз заболевания у пациенток с положительной, но низкой экспрессией ER (ER-low – 1–10% позитивно окрашенных ядер) более неблагоприятный и выигрыш от назначения эндокринотерапии не такой значимый, как у больных с экспрессией ER  $> 10\%$  [7, 8]. Так, по данным крупного метаанализа с включением 21 457 больных показано, что 5-летняя эндокринотерапия тамоксифеном значимо снижает риск рецидива (в первые 5 лет – на 47%, в последующие 5 лет – на 32%;  $p < 0,00001$ ) и риск смерти (в первые 5 лет на 29%, в последующие 5 лет – на 33%;  $p < 0,0001$ ) для ER+ РМЖ, но не для больных с экспрессией ER-low [8].

Более того, больные с низкой экспрессией ER-low имеют хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию (высокую частоту полных морфологических ответов), а при наличии резидуальной опухоли – такой же неблагоприятный прогноз, как и больные с тройным негативным раком [7–10]. Возможным объяснением данного феномена могут быть результаты исследования В. S. Sheffield и соавт., согласно которым опухоли с низкой экспрессией ER (3–5 баллов по шкале Allred, по данным ИГХ-анализа) при генетическом анализе PAM50 только в 10% случаев являются истинными люминальными раками, а в 90% случаев имеют генетический профиль базально-подобного или HER2-enrich-подтипов [10].

Именно поэтому панель экспертов ASCO/CAP Guideline Update 2019 рекомендовала выделить больных с ER-low в отдельную группу, что позволит данным пациентам оптимизировать лечебную тактику. Поскольку ИГХ-оценка статуса ER/PR служит единственным рутинным тестом-предиктором потенциального ответа на эндокринотерапию, панель ASCO/CAP Guidelines

Update 2019 напоминает о необходимости расшифровки анализа экспрессии рецепторов стероидных гормонов при РМЖ с указанием процента позитивно окрашенных ядер и интенсивности их окрашивания [9]. Выделение ER-low карцином молочной железы в отдельную группу (опухоли с сомнительной гормоночувствительностью) поддержано консенсусом ABC5, рекомендациями NCCN и AGO в 2020 году; онкологические сообщества подчеркивают, что пациентки с мРМЖ с низкой экспрессией ER-low не должны обсуждаться исключительно для эндокринотерапии, роль химиотерапии для данной группы больных существенна [5, 11].

### Критерии гормонорезистентности при HR+/HER2-негативном РМЖ

Консенсус международных экспертов по распространенному РМЖ ABC-3 выделил понятия первичной и вторичной гормонорезистентности в зависимости от сроков наступления прогрессирования [12].

*Первичная гормонорезистентность (гормонорефрактерность)* – прогрессирование заболевания в первые 2 года от начала адьювантной эндокринотерапии или же в первые 6 месяцев после от начала эндокринотерапии первой линии по поводу распространенного РМЖ.

*Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность* – прогрессирование заболевания спустя 2 года после начала адьювантной эндокринотерапии, или в течение первого года после ее окончания, или после 6 месяцев от начала эндокринотерапии первой линии по поводу распространенного РМЖ.

Следует отметить, что выделение понятий первичной и вторичной гормонорезистентности было предложено консенсусом ABC-3 для упрощения проведения клинических исследований, а не для выработки лечебного плана в рутинной практике [12]. Для определения лечебной стратегии необходимо учитывать сам факт прогрессирования как признак *гормонорезистентности*, поскольку в этой ситуации требуется смена эндокринотерапии (либо перевод на химиотерапию при развитии висцерального криза или неэффективности трех последовательных линий гормонотерапии). Кроме того, определение *гормоночувствительности*

подразумевает не только наличие экспрессии ER/PR в опухоли, но и клинические ситуации с прогрессированием заболевания спустя год и более после окончания адьювантной эндокринотерапии; в этой ситуации эффективность современных эндокринных агентов максимальна и возможна реиндукция ранее используемыми режимами [12].

### Современные стандарты лечения HR+/HER2-негативного РМЖ

Эндокринотерапия является биологически обусловленной эффективной стратегией лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ; появление нового класса препаратов (ингибиторов циклин-зависимых киназ, CDK4/6) поставило приоритеты в лечении пациенток с гормонозависимыми опухолями. Благодаря уникальному механизму противоопухолевой активности препараты данного класса (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) обладают весомыми преимуществами по сравнению с моноэндокринотерапией [13]. Прекрасное сочетание высокой эффективности, скорости реализации противоопухолевого ответа, управляемого профиля безопасности и главное – убедительного выигрыша в выживаемости сделали комбинированную эндокринотерапию с ингибиторами CDK4/6 предпочтительным выбором в первой и второй линии лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ [14–23].

Эффективность представителей класса CDK4/6 ингибиторов убедительно доказана в серии крупных рандомизированных исследований как у пациенток с потенциально гормоночувствительными опухолями (первая линия лечения мРМЖ), так и у больных с гормонорезистентным раком (вторая линия терапии мРМЖ и ранние рецидивы в срок менее 12 месяцев после адьювантного лечения) [13–23]. Однако обращает на себя внимание, что эффективность одних и тех же режимов различается в данных клинических группах. Так, для первой линии лечения у больных с гормоночувствительным РМЖ в шести крупных рандомизированных исследованиях II–III фазы (PALOMA-1/2, MONALEESA-2/-3/-7, MONARCH-3) показано существенное увеличение медианы ВВП (до 20–37 месяцев),  $\Delta$  9–14 месяцев по сравнению с группой контроля [13, 15, 17, 18, 19, 21].

Однако комбинированные режимы с CDK4/6-ингибиторами у пациенток с гормонорезистентным РМЖ (вторая линия терапии мРМЖ или ранние рецидивы после адъювантной терапии) демонстрируют меньшие показатели выживаемости, хотя различия по сравнению с группами контроля остаются статистически значимыми [13, 14, 21–23]. Так, медиана ВВП составляет уже 9,5–16,4 месяца при применении комбинаций фулвестранта с палбоциклибом/рибоциклибом/абемациклибом в качестве второй линии лечения [13, 23].

Наглядно различия в эффективности CDK4/6-ингибиторов у пациенток с гормоночувствительным и гормонорезистентным мРМЖ наглядно продемонстрированы в крупном рандомизированном исследовании MONALEESA-3. В исследование было включено 726 больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ, которые получили комбинацию рибоциклиб + фулвестрант против плацебо + фулвестрант (367 – в качестве первой линии терапии, 345 пациенток – в качестве второй линии лечения мРМЖ + ранних рецидивов) [14, 23]. В обеих группах (первой и второй линии терапии) выигрыш от добавления рибоциклиба к фулвестранту очевиден, хотя в абсолютных значениях показатели выживаемости сильно разнятся между группами. Так, в группе гормоночувствительного рака (первая линия терапии) медиана ВВП была в пользу терапии с рибоциклибом и составила 33,6 против 19,2 месяца, HR = 0,546, так же, как и показатели ОВ (медиана не достигнута против 45,1 месяца, HR = 0,700). В группе второй линии терапии + ранних рецидивов после адъювантной терапии преимущество рибоциклиба также значимо, однако показатели выживаемости заметно ниже – медиана ВВП 14,6 против 9,1 месяца, HR = 0,571; медиана ОВ – 40,2 против 32,5 месяца, HR = 0,730 [14, 23]. Таким образом, один и тот же режим лечения приводит к разным показателям выживаемости у больных с гормоночувствительным и гормонорезистентным HR+/HER2-негативным мРМЖ [23]. По-видимому, молекулярно-генетические механизмы гормонорезистентности не позволяют реализовать в полной мере весь противоопухолевый потенциал современных эндокринных агентов. Изучение ме-

ханизмов формирования приобретенной гормонорезистентности является актуальной онкологической задачей, поскольку позволит оптимально планировать стратегию лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ и сделать правильный выбор (продолжать ли дальнейшую эндокринотерапию или предпочесть химиотерапию) после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах.

### **Мутации гена *ESR1* как новый предикторный и прогностический маркер приобретенной гормонорезистентности при HR+/HER2-негативном мРМЖ**

Важнейшую роль в развитии приобретенной гормонорезистентности могут играть активирующие точечные мутации гена рецепторов эстрогенов *ESR1*. Несмотря на то что ген *ESR1* был подробно изучен еще в 90-х годах прошлого века, значимость данного феномена для развития резистентности к эндокринотерапии стала активно изучаться только в последние годы [24–26].

*ESR1* – ген, расположенный на шестой хромосоме и кодирующий рецептор эстрогенов альфа, трансмембранный белок, играющий значимую роль в канцерогенезе при РМЖ. Рецептор эстрогенов имеет С-конец, центр связывания с лигандом (эстрогеном) и N-конец, который содержит несколько доменов, способствующих увеличению транскрипционной активности ряда генов. Мутации в гене *ESR1* являются соматическими и могут быть представлены амплификацией или делецией гена, однако именно точечные активирующие мутации, как правило в лиганд-связывающем домене, ответственны за развитие конститутивной лиганд-независимой активности рецептора. Причем подавляющее большинство мутаций, выявленных при распространенном раке молочной железы, встречаются в лиганд-связывающем домене ER с «горячей точкой» в последовательных аминокислотах L536, Y 537 и D 538, которые относятся к петле, соединяющей  $\alpha$ -спирали 11 и 12. Структурные анализы показывают, что эти остатки контролируют состояние агонистов лиганд-связывающего домена и способствуют транскрипции ER-зависимых генов-мишеней [24–26].

Влияние наличия мутации в лиганд-связывающем домене *ESR1* на его способность активироваться под действием эстрогенов подробно изучено в серии лабораторных исследований на клеточных линиях РМЖ [25–27]. Так, в работе D. R. Robinson и соавт. в эксперименте *in vitro* были клонированы гены с мутациями *ESR1* и введены в клеточные линии HEK293T, несущие репортерный элемент, реагирующий на стимуляцию эстрогенами. В клетках без мутаций гена *ESR1* репортер в отсутствие эстрогена оставался неактивным, однако в клетках с *ESR1*-мутацией репортер оказался конститутивно активным и лишь слабо дополнительно активизировался в ответ на обработку  $\beta$ -эстрадиолом [25].

В другом исследовании (A. Harrod и соавт.) на клеточных линиях MCF7 с геномной кодировкой ER-Y 537S (со встроенной мутацией *ESR1*) отмечены лиганд-независимый рекрутинг ER и регуляция экспрессии генов в отсутствие эстрогена. Более того, эти клеточные линии РМЖ росли в отсутствие эстрогена и демонстрировали дозозависимую устойчивость к антиэстрогенам [26]. Еще более неожиданные результаты получены в исследовании R. Jeselsohn и соавт.: клеточные линии РМЖ с *ESR1*-мутацией проявляют не только лиганд-независимые функции, которые имитируют действие эстрадиола при *ESR1* дикого типа, но и характеризуются аллель-специфическими неоморфными свойствами, которые способствуют прометаболическому фенотипу [27].

С клинической точки зрения, чрезвычайно важно, что точечные активирующие мутации гена *ESR1* в лиганд-зависимом домене практически не встречаются при первичном раке молочной железы, но наблюдаются в 20–50% случаев при прогрессировании на предшествующей эндокринотерапии, поэтому появление *ESR1*-мутации у больных с рецидивирующим HR+/HER2-негативным РМЖ является признаком приобретенной гормонорезистентности, основанной на появлении у опухолевого клона способности к лиганд-независимым функциям [28, 29].

Соматическую мутацию *ESR1* можно определять методом ПЦР или NGS как в опухолевых образцах, взятых при биопсии метастазов, так

и в крови путем генетического анализа циркулирующей опухолевой ДНК [30–33]. Было показано, что точечные мутации в гене *ESR1* преимущественно представлены мутациями Y537S, D538G, E380Q, Y537N, Y537C, среди которых подавляющее большинство приходится на долю двух первых – Y537S и D538G; следует отметить, что в половине случаев мутации гена *ESR1* являются поликлональными [30–32].

Исследования последних лет позволили установить вероятностный портрет пациентки с наличием мутации *ESR1* в опухоли. Это больные с рецидивирующим раком молочной железы (прогрессирование после лечения ранних стадий или метастатического процесса), получавшие ранее ингибиторы ароматазы. Так, по данным X. Li и соавт., среди пациенток с *ESR1*-мутацией в 89% случаев была предшествующая эндокринотерапия ингибиторами ароматазы [30]. Аналогичные результаты показаны в исследовании Y. Kuang и соавт.: мутации гена *ESR1* выявлены у 30% больных с HR+/HER2-негативным мРМЖ, причем в 7% случаев – при отсутствии предшествующей терапии ингибиторами ароматазы, в 32% – у больных, получавших ингибиторы ароматазы в лечении раннего РМЖ, и в 42% – если ингибиторы ароматазы использовались и в адьювантных режимах, и для терапии мРМЖ;  $p = 0,016$  [31].

В 2020 году были представлены результаты пилотного исследования китайских авторов, результаты которого имеют важное клиническое значение [30]. Авторы провели генетический мониторинг появления мутации *ESR1* в образцах крови и сравнили мутационный профиль с образцами тканевой биопсии у 45 больных с мРМЖ; генетический анализ выполнялся методом NGS с включением 425 генов. Было показано, что частота выявления мутации *ESR1* при распространенном РМЖ совпадает в крови и в образцах опухолевой ткани, что чрезвычайно важно в клинической практике, поскольку позволит проводить генетическое тестирование на наличие мутации даже у пациентов с недоступными для биопсии метастатическими очагами. Частота выявления мутации была максимальной при предшествующей эндокринотерапии ингибиторами ароматазы (17,8%),

причем медиана от начала терапии до появления в крови мутации *ESR1* составила 39 месяцев. И, что немало важно, выявление в крови мутации *ESR1* предшествовало клиническому и рентгенологическому прогрессированию [30]. Таким образом, появление у больных с HR+/HER2-негативным РМЖ мутации *ESR1* на фоне проводимой эндокринотерапии может указывать на высокую вероятность развития гормонорезистентности, что неминуемо приведет к прогрессированию заболевания, а определение в крови и опухолевых образцах мутации *ESR1* в недалеком будущем может стать важным предсказательным тестом для выбора лечебной тактики.

В последние годы появилась серия работ, посвященных изучению частоты распределения мутаций *ESR1* у пациенток с различными сайтами метастазирования. В исследовании T. Reinert и соавт. при анализе образцов метастатических опухолей у 77 бразильских больных РМЖ было показано, что доля выявления мутации *ESR1* была значимо выше при поражении висцеральных органов (25,0%) по сравнению с невисцеральными метастазами (6,7%). Авторы отмечают, что мутация *ESR1* определялась в различных сайтах метастазирования, включая поражение плевры, печени, легких, яичников, лимфатических узлов, костей и грудной стенки [28].

Особенности органотропности метастазирования при *ESR1*-мутированном РМЖ наглядно представлены A. Zundeleovich и соавт. в 2020 году в журнале *Breast Cancer Research* [29]. Авторами была оценена прогностическая роль *ESR1*-мутации при рецидивирующем и первично-метастатическом РМЖ. В анализ включены образцы опухолей пациенток с отдаленными метастазами и локорегионарными рецидивами. В группе больных с отдаленными метастазами мутации в гене *ESR1* были выявлены в 10/62 случаях (16%), причем в 9/10 случаев обнаруживалась мутация D538G, в 1 случае – L536R. Наиболее часто мутации гена *ESR1* отмечены в метастазах в печени (40%) и костных метастазах (30%), при других локализациях (кожные метастазы, лимфоузлы средостения или головной мозг) частота выявления *ESR1*-мутации не превышала 10%. Авторы отметили и важное

прогностическое значение выявленных генетических изменений: у пациенток, получающих ингибиторами ароматазы, время до прогрессирования при наличии мутации было существенно короче по сравнению с пациентками с отсутствием мутации (*ESRwt*) – 3 против 15 месяцев, HR = 3,1;  $p = 0,017$ . В группе пациенток с локорегионарными рецидивами частота выявления мутаций *ESR1* достигла 36% (15/41 случая), причем у 14/15 больных превалировала мутация D538G, и только в одном случае обнаружена мутация Y537C. При анализе клинических случаев с повторными локальными рецидивами авторы отмечают не только появление новых мутаций *ESR1* в рецидивирующих опухолях, но и случаи копирования мутации гена *ESR1* в первичной опухоли и двух последующих локальных рецидивах через 7 и 16 лет [29].

Схожие результаты демонстрируют и другие авторы; среди пациенток с наличием мутаций в гене *ESR1* преобладают больные с метастазами в печень (88,2%) и костным поражением (97,1%), в то время как поражение легких имеют только 38,2% пациенток с соматической активирующей мутацией гена *ESR1*;  $p < 0,0001$  [30, 31].

### **Прогностическая роль *ESR1*-мутации и выбор лечебной тактики при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном мРМЖ**

Появление мутации *ESR1* и, как результат, приобретение опухолью гормонорезистентности (способности к лиганд-независимым функциям) отражается неблагоприятным образом на дальнейшем течении заболевания и делает выбор дальнейшей лечебной тактики (продолжить эндокринотерапию или предпочесть химиотерапию) весьма неопределенным.

Прогностическая роль активирующей мутации *ESR1* при гормонорезистентном мРМЖ была изучена в серии крупных рандомизированных исследований. В исследовании BOLERO-2 анализ крови на *ESR1*-мутацию выполнен у 541 пациентки с HR+/HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на эндокринотерапии ингибиторами ароматазы; частота выявления активирующих мутаций достигла 28,8%. Причем у 21,1% больных найдена му-

тация D538G, у 13,3% – мутация Y537S; двойную мутацию D538G и Y537S имели 5,5% пациенток. Наличие мутаций ассоциировалось с худшими показателями общей выживаемости (ОВ): при отсутствии мутаций медиана достигла 32,1 месяца, а при ее наличии составила всего 20,7 месяца, HR = 1,62;  $p < 0,001$ . Причем при наличии мутации D538G медиана ОВ была равна 26 месяцам, при мутации Y537S – 20 месяцам, а при сочетании двух мутаций (D538G и Y537S) была критически низкой – всего 15 месяцев, HR = 2,23;  $p < 0,001$ . Добавление эверолимуса к экземестану снижало риск дальнейшего прогрессирования как в группе ESRwt, так и у пациенток с мутацией D538G, однако отрицательное влияние наличия мутации *ESR1* на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) все же заметно. Так, в группе терапии экземестаном медиана ВБП составила 3,94 месяца при ESRwt и всего 2,69 месяца – при наличии мутации D538G (HR = 1,71;  $p = 0,02$ ). Добавление эверолимуса к экземестану привело к существенному увеличению ВБП: до 8,5 месяца (HR = 0,40) – в группе ESRwt и до 5,8 месяца (HR = 0,34) – у больных с мутацией D538G [32].

Механизм противоопухолевой активности фулвестранта предполагает его потенциальную активность при *ESR1*-мутированном РМЖ. Поскольку фулвестрант является «чистым» антиэстрогеном и способствует необратимой дезагрегации рецептора эстрогена, то наличие мутации, а следовательно, лиганд-независимой стимуляции рецептора эстрогена, не должно влиять на его эффективность [33]. Такое предположение нашло подтверждение в рандомизированном исследовании SoFEA, в котором сравнивалась эффективность фулвестрант-содержащих режимов и экземестана при HR+/HER2-негативном РМЖ. Мутация *ESR1* выявлена в 39,1% случаев и ассоциировалась с преимуществом фулвестранта перед экземестаном в ВБП (5,7 против 2,6 месяца; HR = 0,52;  $p = 0,02$ ). В противоположность этому в группе ESRwt режимы оказались сопоставимы по эффективности: ВБП составила 8,0 месяца при терапии экземестаном и 5,4 месяца – при фулвестранте, HR = 1,07;  $p = 0,77$  [33]. Однако в другом исследовании (PALOMA3) было отмечено пре-

имущество комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибитором палбоциклибом перед монотерапией фулвестрантом при *ESR1*-мутированном предлеченном HR+/HER2- РМЖ. В рандомизированном исследовании III фазы PALOMA3 наличие мутации определено у 360 пациенток в анализах крови перед началом лечения; мутация *ESR1* выявлена в 25,3% случаев. У пациенток с наличием мутации медиана ВБП достигла 9,4 месяца при комбинированной эндокринотерапии палбоциклиб + фулвестрант, в то время как в группе фулвестранта с плацебо составила всего 3,6 месяца, HR = 0,43;  $p = 0,002$ . Интересно, что у пациенток с отсутствием мутации отмечено аналогичное преимущество терапии с CDK4/6-ингибитором: 9,5 против 5,4 месяца, HR = 0,49;  $p < 0,001$ . Таким образом, в отличие от ингибиторов ароматазы, фулвестрант обладает потенциальной эффективностью у пациенток с *ESR1*-мутацией, однако выигрыш от применения комбинации фулвестранта и CDK4/6-ингибиторами в данной клинической ситуации более значим [33].

Какова должна быть тактика у пациенток, получающих комбинированную эндокринотерапию с CDK4/6-ингибиторами при приобретении *ESR1*-мутированного статуса при отсутствии признаков рецидива, и какой режим может стать оптимальной опцией дальнейшей терапии с реализовавшимся прогрессированием? Данный вопрос является самым сложным, он активно обсуждался на конференции ASCO в 2020 году.

Исследование PADA-1, результаты которого были доложены на ASCO-2020, согласно дизайну включало два этапа исследования. На первом этапе 1017 больных в качестве первой линии терапии по поводу HR+/HER2- РМЖ получали палбоциклиб с ингибиторами ароматазы (ИА) [34]. До начала лечения, через месяц терапии и далее каждые 2 месяца больным проводилось исследование крови на наличие *ESR1*-мутации; при обнаружении мутации, но отсутствии признаков прогрессирования, больные переводились на второй этап и рандомизировались на две группы: 1) группу продолжения терапии «палбоциклиб + ингибиторы ароматазы» или 2) группу

«палбоциклиб + фулвестрант». При констатации факта прогрессирования пациентки также переводились на терапию палбоциклибом с фулвестрантом. При медиане наблюдения 21,2 месяца 452 из 1017 больных, включенных в исследование (44,4%), продолжали терапию палбоциклибом + ИА, не имели мутации *ESR1* и прогрессирования; 565 (55,6%) больных покинули первый этап. Причем у 135 (24,0%) пациенток стала определяться в крови мутация *ESR1*, но не было прогрессирования (данные пациентки прошли рандомизацию в две группы лечения), и у 354 (62,7%) больных выявлено прогрессирование [34].

Авторы отмечают, что у 3,2% (33 из 1017) пациенток присутствовала стартовая мутация гена *ESR1*, наличие которой ассоциировалось с полученной ранее адъювантной эндокринотерапией ингибиторами ароматазы (HR = 3,0), менопаузальным статусом (HR = 5,4), костными метастазами (HR = 3,4) и низкими показателями ВБП по сравнению с пациентками без мутации (11,0 против 26,7 месяца, HR = 2,3;  $p < 0,001$ ). Прогноз заболевания был самым неблагоприятным у пациенток, которые имели не только стартовую мутацию, но и приобрели ее в течение месяца терапии; показатели ВБП в данной ситуации составили всего 7,4 месяца, в то время как у пациенток с отсутствием мутации в анализе крови (стартовой или в течение первого месяца терапии) показатели ВБП достигли 24,1 месяца;  $p < 0,001$  [34]. Таким образом, первые результаты исследования PADA-1 говорят о неблагоприятной предикторной и прогностической роли мутации *ESR1* при HR+/HER2-негативном РМЖ; дальнейшее наблюдение за пациентками позволит определить целесообразность продолжения комбинированной терапии CDK4/6-ингибиторами с фулвестрантом при появлении мутированного статуса.

Вторым исследованием, представленным на ASCO-2020, было исследование III фазы PEARL, в котором изучалась эффективность комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами против химиотерапии (капецитабина) у больных с *ESR1*-мутацией [35]. В исследование были включены пациентки с прогрессированием на терапии ингибиторами

ароматазы, которых разделили на две когорты: первая (296 больных) рандомизирована на терапию палбоциклибом + экземестаном против капецитабина; вторая (305 больных) рандомизирована на терапию палбоциклибом + фулвестрантом против капецитабина. *ESR1*-мутация была выявлена в крови у 29% больных и являлась независимым неблагоприятным фактором прогноза: показатели выживаемости были значимо хуже у пациенток с мутацией, чем при *ESRwt*, ВВП – 7,2 против 9,3 месяца;  $p = 0,07$ ; ОВ – 25,4 против 34,3 месяца,  $p < 0,0001$ . Важно, что комбинированная эндокринотерапия по сравнению с химиотерапией капецитабином не имела преимуществ у больных с *ESR1*-мутацией, и вне зависимости от режима лечения (палбоциклиб + экземестан, палбоциклиб + фулвестрант или капецитабин) продолжительность жизни больных с выявленной мутацией гена *ESR1* не превышала 30 месяцев [35].

Таким образом, результаты первых рандомизированных исследований подтверждают факт, что *ESR1*-мутация может стать новым независимым неблагоприятным предсказательным и прогностическим маркером при HR+/HER2-негативном мРМЖ; кроме того, в настоящий момент нет убедительных данных о преимуществе продолжения эндокринотерапии в данной клинической ситуации, поэтому поиск оптимального алгоритма действий при выявлении мутации гена *ESR1* становится весьма актуальной задачей. К сожалению, в настоящий момент рутинное генетическое тестирование крови и опухолевой ткани на наличие *ESR1* мутации пока не введено в обязательный диагностический план при РМЖ, и догадываться о наличии у больных активирующей мутации гена *ESR1* можно только по вероятностному портрету пациенток и характерному течению заболевания.

### Потенциал применения эрибулина при гормонорезистентном мРМЖ

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В с уникальным сочетанием высокой противоопухолевой активности и благоприятного профиля безопасности, позволяющим использовать препарат у пациенток с предлеченным антраци-

клинами и таксанами РМЖ. Эрибулин обладает как прямым цитостатическим действием (блокирует деление опухолевых клеток путем образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, уменьшая скорость и степень полимеризации тубулина, нарушая формирование митотического веретена, вызывая задержку опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M и стимуляцию апоптоза), так и уникальными немитотическими эффектами (ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [36–40]. Такой широкий спектр противоопухолевой активности приводит к достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с любой другой терапией по выбору врача; кроме того, эрибулин уникален тем, что эффективен при разных биологических подтипах, в том числе и при HR+/HER2-негативном мРМЖ после прогрессирования на предшествующей терапии с CDK4/6-ингибиторами [39, 40].

Как уже было показано ранее, в исследовании PEARL эффективность комбинированной терапии с палбоциклибом не превосходила капецитабин в отношении как ВВП, так и ОВ при *ESR1*-мутированном РМЖ [35]. Однако именно для эрибулина в рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE доказано преимущество в достоверном увеличении общей выживаемости (13,2 против 10,5 месяца;  $p = 0,014$ ) у больных, получивших минимум две линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача [40]. Более того, есть убедительные данные (опубликованные в 2018 году результаты подгруппового анализа рандомизированного исследования 301), в которых показано увеличение медианы ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во второй линии терапии (16,1 против 13,5 месяца;  $p = 0,026$ ) [41]. Этим объясняется высокий интерес к изучению потенциала применения эрибулина и у пациенток с гормонорезистентным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах.

В 2019 году были представлены результаты крупного американского наблюдательного исследования

EMPOWER, в котором проанализированы эффективность и безопасность применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах; в анализ включены 395 пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, которые получали CDK4/6-ингибиторы (палбоциклиб – 88,4%, рибоциклиб – 6,8% или абемациклиб – 3,5%) в сочетании с различными эндокринными партнерами в качестве первой и второй линий лечения [30]. Медиана продолжительности ответа на терапию CDK4/6-ингибиторами составила 9,7 месяца, медиана наблюдения за больными от начала первой линии терапии – 12,4 месяца [36, 42].

В зависимости от назначения эрибулина все пациентки были разделены на четыре когорты: 1) препарат применялся в качестве второй линии терапии – 121 (30,6%) пациентка; 2) эрибулин использовался в третьей линии – 111 (28,1%) больных; 3) эрибулин назначался в соответствии с зарегистрированными показаниями Управления по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) – 135 (34,2%) случаев; 4) препарат применялся в четвертой линии и выше без предшествующей терапии антрациклинами и таксанами – 28 (7,1%) больных. Наибольший интерес имеет третья когорта ( $n = 135$ ) с применением эрибулина в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (третья линия химиотерапии мРМЖ, после антрациклинов и таксанов). Следует отметить, что в данной когорте пациентки имели висцеральное поражение в 92,6% случаев (метастазы в печень – 51,9%, легкие – 56,3%), поражение головного мозга диагностировано у 6,7% больных [36, 42].

Первые предварительные результаты эффективности эрибулина в исследовании EMPOWER представлены для 87 (64,4%) больных: объективный ответ (частичный) отмечен у 36 (26,7%) пациенток, клиническая эффективность – у 73 (54,1%), прогрессирование заболевания зарегистрировано в 14 (10,4%) случаях, у 48 (35,6%) пациенток к моменту проведения анализа эффективность терапии эрибулином не была оценена. Важно, что несмотря на чрезвычайно высокую долю больных с висцеральными метастазами,

медиана ВВП не была достигнута при терапии эрибулином, а показатели 6-месячной ВВП были равны 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее представленным данным: уровень нейтропении был невысок – 23% (фебрильная нейтропения всего в 0,7% случаев), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1%, диарея – у 12,6% больных. Первичная профилактика нейтропении (КСФ-поддержка) потребовалась в 11,9% случаев [36, 42].

Таким образом, предварительные результаты исследования EMPOWER продемонстрировали хорошее сочетание высокой эффективности терапии эрибулином у больных с гормонорезистентным РМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах и благоприятного профиля безопасности терапии. Причем эффективность препарата показана у больных с висцеральными метастазами, что чрезвычайно важно в клинической практике. Безусловно, в этом исследовании отдельно не изучалась эффективность терапии эрибулином при наличии *ESR1*-мутации, но, вероятнее всего, доля пациенток с мутированным статусом в исследовании EMPOWER должна быть достаточной, с учетом предпочтительности пациенток. Будущие исследования позволят расставить приоритеты в лечебном алгоритме у больных с гормонорезистентным РМЖ с наличием активирующей мутации *ESR1*, однако результаты исследования EMPOWER позволяют надеяться, что эрибулин может стать перспективной опцией лечения у больных с гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами.

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

#### Список литературы

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с. ISBN 978–5–85502–250–6.
2. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>.
3. Hwang KT, Kim J, Jung J, et al: Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: A population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* 25: 1970–1979, 2019.

4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. DOI: 10.18027/12244-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosonc.coweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf>
5. NCCN guidelines 3. 2020.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657.
7. A. Bouchard-Fortier A. et al. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol*. 2017 Apr; 24 (2): e106–e114. Published online 2017 Apr 27. DOI: 10.3747/co.24.3238.
8. Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378: 771–784, 2011.
9. Kimberly H. Allison et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 38: 1346–1366.
10. Sheffield BS, Kos Z, Asleh-Aburaya K, et al: Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat* 155: 483–490, 2016.
11. AGO guidelines 2020.
12. F. Cardoso F, Costa A, Senkus E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017 DOI: 10.1093/annonc/mdw544.
13. Niu Y, Xu J, and Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *Journal of Cancer* 2019; 10(22): 5504–5517. DOI: 10.7150/jca.32628.
14. Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
15. Bardia A, et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330P.
16. Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О. и др. Рибосиклиб в лечении гормонорезистентного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019. № 10. С. 72–80.
17. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009.
18. Finn RS, Crown JP, Ethiraj J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016 Jun 28; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1; 29 (7): 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
20. Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25; 381 (4): 307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
21. Iorfida M, Mazza M, Munzone E et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2020 Mar 18; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCT.S196240.
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
23. Slamon DJ, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, September 29, 2019, Barcelona, Spain (LBA7).
24. Landmann A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol*. 2018 May 31; 150 (1): 34–42. DOI: 10.1093/ajcp/aaqy028.
25. Robinson DR, Wu YM, Vats P et al. Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45 (12): 1446–51. DOI: 10.1038/ng.2823. Epub 2013 Nov 3.
26. Harrod A, Fulton J, Nguyen VT et al. Genomic modelling of the *ESR1* Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2017 Apr 20; 36 (16): 2286–2296. DOI: 10.1038/ncr.2016.382. Epub 2016 Oct 17.
27. Jeselsohn R, Bergholz JS, Matthew Pun M et al. Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of *ESR1* activating mutations. *Cancer Cell*. 2018 Feb 12; 33 (2): 173–186.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.004.
28. Reinert T, Coelho G.P., Mandelli J et al. Association of *ESR1* Mutations and Visceral Metastasis in Patients with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer from Brazil. *Journal of Oncology*, <https://doi.org/10.1155/2019/1947215>.
29. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, et al. *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Research*, 2020, 22: 28.
30. Li X. Clinical Implications of Monitoring *ESR1* Mutations by Circulating Tumor DNA in Estrogen Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: A Pilot Study. *Transl Oncol*. 2020 Feb; 13 (2): 321–328. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.11.007.
31. Kuang Y, Siddiqui B, Hu J et al. Unraveling the clinicopathological features driving the emergence of *ESR1* mutations in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* (2018) 4: 22; DOI: 10.1038/s41523-018-0075-5.
32. Chandraratna S, Chen D, Wei H et al. Prevalence of *ESR1* Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1; 2 (10): 1310–1315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.
33. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L et al. Plasma *ESR1* Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer *J Clin Oncol* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
34. Bidard F, Sabatier R, Berger R, et al. PADA-1: A randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA *ESR1* mutation monitoring in ER-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2020, 36, No. 15, suppl. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.TPS1105.
35. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Prognostic and predictive value of *ESR1* mutations in postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) resistant to aromatase inhibitors (AI), treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) or capecitabine (CAP) in the PEARL study. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15, suppl (May 20, 2020) 1022–1022. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1022.
36. Колядина И.П., Ганьшина И.П., Кузьмина С.В. и др. Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+/HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предположения и первый опыт. *Современная онкология*. 2020; 22 (2): 98–103.
37. Vladimirova L, Tikhonovskaya N, Mitashok I et al. Efficacy of eribulin in elderly patients with metastatic breast cancer in real clinical practice in Russian Federation. *J. The Breast*. Volume 48 Supplement 2 November 2019 S. 56.
38. Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная онкология*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250.
39. Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
40. 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 (9769): 914–23.
41. Pivov X., Seock Ah Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic Breast Cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4.
42. Sarah S Mougalian, I Bruce A Feinberg, Edward Wang et al. Evaluational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol*. (2019) 15 (34). 3935–3944.