

Aleksandra Łacko

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Erybulina w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi

Eribulin in the treatment of patients with advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii Akademii Medycznej
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel./faks: +48 (71) 361 91 11
e-mail: olalacko@wp.pl

STRESZCZENIE

Pomimo dostępności wielu leków hormonalnych i ukierunkowanych molekularnie, chemioterapia nadal jest powszechnie stosowana w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Opcje leczenia obejmują wiele leków stosowanych w monoterapii oraz w schematach wielolekowych. W klinicznej praktyce leczenie 1. i 2. linii obejmuje stosowanie taksonidów, antracyklin oraz trastuzumabu i lapatynibu u chorych z dodatnim stanem HER2. Do leczenia kolejnych linii w Europie dopuszczono stosowanie fluoropirymidyn, winorelbiny, gemcytabiny oraz erybuliny. Erybulina jest nowym lekiem z grupy trucizna wrzeciona mitotycznego, aktywnym w leczeniu chorych wcześniej intensywnie leczonych. Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie erybuliny w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza wydłuża czas przeżycia ogólnego w tej populacji. Celem pracy jest przedstawienie dostępnych danych dotyczących leczenia erybuliną chorych na zaawansowanego raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia, erybulina

ABSTRACT

Despite the availability of many hormonal and targeted agents, chemotherapy is still commonly used in the treatment of advanced breast cancer. Treatment choices for women with advanced breast cancer include several single agents and combination regimens. Anthracyclines, taxanes as well as trastuzumab and lapatinib in women with HER2-positive tumors are used in 1. and 2. line treatment in clinical practice. For subsequent lines of chemotherapy fluoropyrimidines, gemcitabine, vinorelbine and eribulin are approved in Europe. Eribulin is novel microtubule inhibitor active in heavily pretreated patients. Phase III clinical trial results showed that eribulin prolongs overall survival compared to the treatment of physicians' choice in this population. This article is aimed to present current data regarding eribulin in the management of advanced breast cancer.

Key words: breast cancer, chemotherapy, eribulin

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 1, 10–14
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 1: 10–14

Wstęp

Pomimo wrażliwości większości nowotworów piersi na leczenie hormonalne oraz skuteczności leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu nowotworów HER2-dodatnich, chemioterapia jest nadal powszechnie stosowana w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Postęp w leczeniu systemowym i wspomagającym, wydłużenie przeżyć, szerszy dostęp do wielu leków oraz ich dobra tolerancja sprawiają, że rak piersi w stadium uogólnienia stał się w wielu przypadkach chorobą

przewlekłą. Antracykliny i taksonidy są skuteczne i powszechnie wykorzystywane w leczeniu 1. i 2. linii. Ich stosowanie wydłuża czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [1–4]. Jednak u wszystkich chorych dochodzi do powstania oporności, a wykorzystanie obu grup leków ograniczają powikłania. Wiele chorych po niepowodzeniu leczenia 1. i 2. linii pozostaje w dobrym stanie sprawności ogólnej, a ich oczekiwana długość życia jest nadal względnie długa. Dalsze leczenie może kontrolować objawy, zapobiegać poważnym powikłaniom związanym z chorobą oraz wydłużyć czas przeżycia,

nie pogarszając jego jakości. Szacuje się, że 60–70 % chorych na zaawansowanego raka piersi spełnia te warunki [5]. Dane z badań obserwacyjnych prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wskazują na to, że chore na raka piersi w stadium uogólnienia — przeciętnie — otrzymują 4–6 schematów chemioterapii [6]. Można przypuszczać, że praktyka kliniczna w Polsce jest podobna. Możliwości leczenia chorych, u których doszło do progresji podczas leczenia schematami zawierającymi antracykliny i taksoidy, są ograniczone, a ich skuteczność ma słabe oparcie w dowodach naukowych. Dlatego nie istnieją standardy leczenia kolejnych linii [7]. Najczęściej wykorzystywane są: winorelbina, kapecytabina, gemcytabina, fluorouracyl i pochodne platyny. W ostatnich latach do leczenia kolejnych linii dopuszczono także iksabepilon (wyłącznie w Stanach Zjednoczonych) oraz erybulinę. Poza kapecytabiną w skojarzeniu z docetaksem oraz erybuliną w monoterapii, które okazały się znamienne wydłużać przeżycia ogólne, podstawą rejestracji pozostałych leków było wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*).

Podstawowymi czynnikami determinującymi dobór leku i schematu są tolerancja oraz dynamika choroby, trwałe powikłania, wygoda leczenia oraz dostępność leków.

Erybulina — mechanizm działania, właściwości farmakologiczne

Metanosulfuran erybuliny jest syntetycznym odpowiednikiem halichondryny B wyizolowanej z gąbek morskich (*Halichondria okadai*) [8]. Należy do trucizn wrzeciona mitotycznego, ale jej mechanizm działania różni się od leków tej grupy, takich jak taksoidy, epotyloony oraz alkaloidy barwinka różowatego. W przeciwieństwie do wymienionych leków, które jednocześnie hamują zarówno wzrost, jak skracanie mikrotubul, erybulina jest inhibitorem wyłącznie polimeryzacji mikrotubul. Przyłączenie erybuliny do podjednostki beta tubuliny prowadzi do sekwestracji tubuliny [9, 10]. W konsekwencji nie dochodzi do powstania prawidłowego wrzeciona mitotycznego, a cykl komórkowy zostaje zahamowany w fazie G₂-M.

Erybulina metabolizowana jest w wątrobie przez układ cytochromalny CYP3A4. Nie stwierdzono hamowania ani zwiększania aktywności CYP3A4 przez erybulinę, co minimalizuje ryzyko interakcji międzylekowych. Jedynie 5–11% leku jest wydalane przez nerki [11–13]. Stosowanie erybuliny u chorych z umiarkowaną i lekką niewydolnością wątroby wymaga zmniejszenia dawki leku [14].

Badania przedkliniczne

W badaniach przedklinicznych potwierdzono aktywność erybuliny w liniach komórkowych opornych na

taksoidy, w tym paklitaksel [15]. Hamowanie wzrostu linii komórkowych raka jajnika z mutacjami beta-tubuliny, odpowiedzialnymi za powstanie oporności na taksoidy, można tłumaczyć odmiennym mechanizmem działania erybuliny w porównaniu z taksoidami. W badaniach na liniach komórkowych raka piersi stwierdzono korelację między znaczną ekspresją beta III-tubuliny, która wiąże się z opornością na trucizny wrzeciona mitotycznego, a wrażliwością na erybulinę [16]. Także w badaniach *in vivo* na przeszczepionych nowotworach (w tym — raka piersi, raka jajnika i raka jelita grubego) wykazano znaczną aktywność erybuliny w szerokim przedziale dawek [9].

Wczesne badania kliniczne

W badaniach I fazy wykazano aktywność erybuliny wobec raka piersi, gruczołu krokowego, jajnika, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego oraz mięsaków [11–13, 17–19]. Toksycznością ograniczającą dawkę erybuliny okazała się neutropenia i gorączka neutropeniczna. Do najczęściej występujących powikłań niehematologicznych należały zmęczenie, nudności, jadłowstręt i łysienie. Ustalono, że 1,4 mg/m² jest maksymalną dawką tolerowaną — wymieniona dawka powinna być stosowana w krótkim (2–5 min) wlewie dożylnym, początkowo w dniach 1., 8. i 15. w cyklach 28-dniowych, a następnie — ze względu na mniejszą mielotoksyczność — w dwuczęściowych cyklach 21-dniowych [19]. Podobnie w pierwszym opublikowanym badaniu II fazy (103 chorych) początkowo erybulinę podawano w dawce 1,4 mg/m² w 28-dniowych cyklach (wlewy leku w dniach 1., 8. i 15.) [20]. Z powodu głębokiej neutropenii w dniu 15. kolejna grupa chorych otrzymywała lek w tej samej dawce w cyklach 21-dniowych (w dniach 1. i 8.). Skuteczność i możliwość realizacji leczenia oraz przede wszystkim tolerancja okazały się lepsze w grupie otrzymującej erybulinę w schemacie dwuczęściowym, który został wykorzystany w kolejnych próbach klinicznych. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 11,5%, korzyść kliniczną stwierdzono u 42,5% chorych, a mediana PFS i OS wynosiły odpowiednio 2,6 i 9 miesięcy. Najczęściej występującym powikłaniem była neutropenia (wszystkie stopnie — 75%, w stopniach 3. i 4. — 64%). Występowały również: zmęczenie (wszystkie stopnie — 52 %, w stopniu 3. — 5%), nudności (wszystkie stopnie — 37%, w stopniu 3. — 1%) i jadłowstręt (w stopniach 1. i 2. — 15%). Polineuropatię obowodową w stopniu 3. — powikłanie związane ze stosowaniem leków z grupy trucizn mitotycznych — obserwowano u 5% chorych. Pomimo znacznej częstości głębokiej neutropenii, tylko u 4% chorych wystąpiła gorączka neutropeniczna, przy czym 50% chorych otrzymywało czynniki stymulujące granulopoezę (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factors*).

Wyniki kolejnego badania II fazy w większej grupie chorych (299) pod względem wskaźników skuteczności i bezpieczeństwa okazały się podobne [21]. W kolejnym niewielkim badaniu (84 chorych) — przeprowadzonym w populacji japońskiej — uzyskano natomiast niemal 2-krotnie więcej obiektywnych odpowiedzi (ORR: 21%), dłuższy PFS (mediana: 3,7 miesiąca) i porównywalne OS (mediana: 10,9 miesiąca) [22]. Przedstawione badania II fazy potwierdziły aktywność erybuliny w leczeniu kolejnych linii chorych na zaawansowanego raka piersi opornych na antracykliny i taksoidy, a powikłania leczenia nie różniły się znacząco od obserwowanych podczas badań I fazy.

Badania III fazy

Pierwsze badanie III fazy z erybuliną — *Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389 (EMBRACE)* — przeprowadzono w grupie 762 chorych na uogólnionego raka piersi wcześniej leczonych antracyklinami i taksoidami [23]. Większość chorych (86%) we wcześniejszym leczeniu otrzymała przynajmniej 3 linie chemioterapii. Mediana liczby przebytych linii leczenia wynosiła 4 (w przedziale 1–7). W ramieniu kontrolnym dopuszczono wybór różnych możliwości leczenia systemowego (TPC, *treatment of physician's choice*) — chemioterapii jednolekowej, hormonoterapii, leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz leczenia objawowego. Chore w ramieniu kontrolnym otrzymywały winorelbinę (25%), gemcytabinę (19%), kapecytabinę (18%), taksoidy (15%), antracykliny (10%) lub inne leki cytotoksyczne (10%). Tylko 9 chorych (4%) w tej grupie poddano hormonoterapii. Zasadniczym wskaźnikiem skuteczności było OS, natomiast PFS i ORR oraz odsetek korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacje przez przynajmniej 6 miesięcy) stanowiły drugorzędowe parametry oceny. W badaniu nie zastosowano metody podwójnie ślepej próby. Uzyskano znamienne wydłużenie OS u leczonych erybuliną wobec grupy kontrolnej (mediana: 13,1 v. 10,6 miesiąca, HR = 0,81; p = 0,041). Różnice pod względem PFS okazały się statystycznie znamienne w ocenie badaczy (mediana: 3,9 v. 2,2 miesiąca, HR = 0,757, p = 0,002), ale nie osiągnęły znamienności statystycznej w ocenie niezależnej (3,7 v. 2,2 miesiąca, HR = 0,87; p = 0,137). Wyniki analiz podgrup potwierdziły korzyści z leczenia erybuliną u chorych opornych na leczenie taksoidami (analiza OS: HR = 0,90 oraz HR = 0,73 odpowiednio dla chorych opornych i wrażliwych na taksoidy). Większą aktywność erybuliny stwierdzono u chorych wcześniej leczonych kapecytabiną (analiza OS: HR = 0,787 oraz HR = 0,865 odpowiednio dla chorych, które wcześniej otrzymywały lub nie otrzymywały kapecytabiny). Częstość ORR była znamienne większa u chorych leczonych ery-

buliną (12% v. 5% odpowiednio w ramieniu z erybuliną i TPC). Odsetek chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną, wyniósł 27% u leczonych erybuliną i 17% w grupie kontrolnej. Natomiast czas trwania odpowiedzi okazał się niezamiennie dłuższy w ramieniu z TBC (4,2 miesiąca v. 6,7 miesiąca odpowiednio w ramieniu z erybuliną i TBC). Częstość działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. była większa w grupie otrzymującej erybulinę (63,4% v. 44,5% odpowiednio u leczonych erybuliną i w ramieniu kontrolnym). Profil toksyczności był podobny do stwierdzonego we wcześniejszych badaniach. U leczonych erybuliną w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (TPC) znamienne częściej występowała neutropenia (52% v. 30%), zmęczenie (54% v. 40%), nudności (35% v. 28%) i polineuropatia obwodowa (35% v. 16%). W badaniu nie oceniano jakości życia leczonych chorych.

W 2012 roku przedstawiono wyniki kolejnego badania III fazy, w którym porównano u 1102 chorych na zaawansowanego raka piersi wcześniej leczonych antracyklinami i taksoidami erybuliną i kapecytabiną (protokół E301). W porównaniu z poprzednimi badaniami II fazy i badaniem EMBRACE, w badaniu uczestniczyły chore mniej intensywnie leczone. Dla około 20% i 50% chorych w obu ramionach badania erybulina lub kapecytabina były odpowiednio leczeniem 1. i 2. linii. Tylko 1% chorych otrzymało wcześniej ≥ 2 linie leczenia. Wyniki leczenia erybuliną w odniesieniu do PFS oraz OS nie różniły się znamienne (mediana PFS: 4,1 v. 4,2 miesiąca; HR = 1,079, p = 0,305, a mediana OS: 15,9 v. 14,5 miesiąca, HR = 0,879, p = 0,056 odpowiednio dla erybuliny i kapecytabiny). Wyniki analiz podgrup sugerowały wydłużenie przeżycia u chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*), czyli chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2 oraz u chorych z nowotworem HER2-ujemnym. Różnice pod względem OS u leczonych erybuliną i kapecytabiną wynosiły odpowiednio 5 i 3,5 miesiąca w podgrupie z TNBC i z rakiem HER2-ujemnym. Częstości odpowiedzi i korzyści klinicznych były niemal identyczne w obu ramionach badania (11% v. 12%, p = 0,849 odpowiednio dla erybuliny i kapecytabiny). W ramieniu z erybuliną częściej występowały neutropenia, polineuropatia i łysienie, natomiast w ramieniu z kapecytabiną stwierdzono więcej powikłań skórnych i biegunek.

W celu określenia właściwego zastosowania erybuliny w leczeniu raka piersi zasadne jest prowadzenie dalszych badań w wyselekcjonowanych grupach chorych, a także we wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie trwają badania z erybuliną w skojarzeniu z trastuzumabem w populacji HER2-dodatniej oraz z erybuliną w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu przedoperacyjnym chorych z rozpoznaniem TNBC. W leczeniu uogólnionego raka piersi podjęto próbę skojarzenia erybuliny z kapecytabiną.

Podsumowanie

W 2010 roku na podstawie wyników badania EMBRACE erybulinę dopuszczono do leczenia 3. i kolejnych linii chorych na zaawansowanego raka piersi, które wcześniej były leczone antracyklinami i taksoidami. Erybulina jest jedynym lekiem cytotoksycznym stosowanym w monoterapii, który w omawianej grupie chorych znamienne wydłuża OS. Leczenie erybuliną jest dość dobrze tolerowane. Najczęściej występującym powikłaniem w dotychczasowych badaniach była bezobjawowa neutropenia. Częstość gorączek neutropeniczných obserwowana w badaniach II i III fazy wynosiła 4–5% i tak niski odsetek można wiązać z zastosowaniem G-CSF. W badaniu EMBRACE 18% chorych otrzymywało G-CSF, natomiast w jednym z badań II fazy odsetek ten sięgał 50% [20, 25]. W porównaniu z taksoidami, częstość polineuropatii po leczeniu erybuliną jest znacząco mniejsza (ok. 30% we wszystkich stopniach i 3–8% w stopniach 3. i 4.), chociaż należy zaznaczyć, że warunkiem wykluczającym z udziału w badaniach III fazy była polineuropatia w stopniu wyższym niż 2. Nie stwierdzono natomiast nasilenia objawów przetrwałej polineuropatii w stopniach 1. i 2. pod wpływem leczenia erybuliną [25]. W badaniu EMBRACE polineuropatia była przyczyną przerwania leczenia u 5% chorych.

Zastrzeżeniem do badania EMBRACE jest brak oceny jakości życia. W badaniach klinicznych, zwłaszcza prowadzonych u chorych na zaawansowane nowotwory, jakość życia jest ważnym parametrem oceny. Jej poprawa lub powolniejsze pogorszenie pod wpływem leczenia odpowiada zmniejszeniu nasilenia objawów i dobrej tolerancji. Jednak w przeciwieństwie do nowotworów, którym często towarzyszą objawy, chore na raka piersi — zwłaszcza włączane do badań klinicznych — stanowią grupę, w której objawy występują stosunkowo rzadko i często trudno określić ich związek z nowotworem. Metody oceny są w tej sytuacji mało precyzyjne, a żadnej z nich nie poddano walidacji. Jakość życia powinna korelować przede wszystkim z subiektywną tolerancją leczenia. Autorzy badania tłumaczą brak oceny jakości życia faktem stosowania różnych leków przeciwnowotworowych w grupie kontrolnej, co wynika z braku ściśle określonego standardu leczenia chorych na uogólnionego raka piersi. Formalną analizę jakości życia przeprowadzono natomiast w badaniu E301, ale jej wyników dotąd nie przedstawiono.

Niewielka częstość ORR — bardzo podobna we wszystkich badaniach klinicznych II i III fazy (ok. 10%) — oraz PFS (ok. 3–4 miesiące) oddają rzeczywiste możliwości leczenia kolejnej linii. Strategia leczenia paliatywnego wymaga bardzo starannej oceny bilansu ryzyko–korzyść. Wobec dostępności wielu nowych leków oraz rosnących oczekiwań chorych jest to trudne, zwłaszcza że o ile zakres korzyści z leczenia 1. i 2. linii

można w przybliżeniu określić, niewiele obiektywnych danych potwierdza rzeczywisty zysk z chemioterapii kolejnych rzutów. Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie świadczy o tym, że prawdopodobieństwo korzyści z dalszego leczenia jest niewielkie. Chociaż większość chorych na raka piersi początkowo odpowiada na leczenie, przetrwałe powikłania i biologia nowotworu ograniczają możliwości kolejnych linii leczenia. Do badań, w których wykazano korzyści z leczenia > 3. linii, włączano chore w dobrym stanie sprawności ogólnej. Aby uniknąć niepotrzebnego i toksycznego leczenia, należy starannie dobierać kandydatki do leczenia. Chemioterapia u chorych w niskim stopniu sprawności ogólnej [< 2 wg kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)], z upośledzoną funkcją narządów i krótkim oczekiwanym przeżyciem jest bezwartościowa. W tej grupie szanse na korzyści z leczenia są minimalne. Warunkiem rozpoczęcia kolejnej linii leczenia powinien być dobry stan sprawności ogólnej, brak przetrwałych powikłań po poprzednim leczeniu i dostępność terapii, z której można się spodziewać uzyskania dla chorej istotnych klinicznie korzyści.

Określenie optymalnego miejsca erybuliny w leczeniu chorych na raka piersi pozostaje dyskusyjne. Wyniki badania III fazy, w którym wykazano porównywalną skuteczność erybuliny i kapecytabiny, wskazują, że erybulina stanowi alternatywną wobec kapecytabiny opcję leczenia chorych opornych na antracykliny i taksoidy. Z drugiej strony analiza podgrup w badaniu EMBRACE sugeruje większą skuteczność erybuliny u chorych wcześniej leczonych kapecytabiną. Za stosowaniem erybuliny po leczeniu kapecytabiną przemawia także wygoda, dobra tolerancja i niższy koszt leczenia kapecytabiną. Odpowiedzi na wymienione wątpliwości mogą przynieść wyniki kolejnych badań porównawczych, ocena jakości życia chorych leczonych erybuliną, a być może także określenie wskaźników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie. Obecnie erybulina może stanowić wartościową możliwość leczenia wybranych chorych na zaawansowanego raka piersi, które wcześniej otrzymywały antracykliny i taksoidy.

Piśmiennictwo

1. Van Oosterom A.T. Docetaxel (Taxotere): an effective agent in the management of second-line breast cancer. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (supl 13): 22–28.
2. Nabholz J.M., Senn H.J., Bezwoda W.R. i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1413–1424.
3. Nabholz J.M., Bontenbal G.M., Spielmann M. i wsp. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1858–1867.
4. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. i wsp. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3439–3460.

5. Crown J., Dieras V., Kaufman M. i wsp. Chemotherapy for metastatic breast cancer — report of a European expert panel. *Lancet Oncology* 2002; 3: 719–727.
6. Lin N. EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. *Lancet* 2011; 377: 878–879.
7. Oostendorp L., Stalmeier P., Donders A. i wsp. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncology* 2011; 11: 1053–1061.
8. Jordan M.A., Kamath K., Manna T. i wsp. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol. Cancer Ther.* 2005; 4: 1086–1095.
9. Towle M.J., Salvato K.A., Budrow J. i wsp. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res.* 2001; 61: 1013–1021.
10. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L. i wsp. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7: 2003–2011.
11. Synold T.W., Morgan R.J., Newman E.M. i wsp. A Phase I pharmacokinetic and target validation study of the novel anti-tubulin agent E7389: a California Cancer consortium trial [abstrakt 3036]. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 3036.
12. Goel S., Mita A.C., Mita M. i wsp. 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.
13. Tan A.R., Rubin E.H., Walton D.C. i wsp. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 4213–4219.
14. Witteveen P., Marchetti S., Mergui-Roelvink M. i wsp. Eribulin mesylate pharmacokinetics in patients with hepatic impairment [abstrakt]. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): a2582.
15. Kuznetsov G., TenDyke K., Yu M.J. i wsp. Antiproliferative effects of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) against paclitaxel-resistant human cancer cells in vitro. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2007; 48: aC58.
16. Agoulnik S., Kuznetsov G., Tandyke K. i wsp. Sensitivity to halichondrin analog E7389 and hemisterlin analog E7974 correlates with β III tubulin isotype expression in human breast cancer cell lines. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2012.
17. Minami H., Mukohara T., Nagai S. i wsp. A phase I study of eribulin mesylate (E7389) in patients with refractory cancers. *Eur. J. Cancer* 2008; 6 (supl.): 140.
18. Goel R., Chen E., Welch S. i wsp. Phase I study of E7389/gemcitabine combination in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): a13509.
19. Swami U., Petrylak D.P., Raftopoulos H. i wsp. Phase IB study of eribulin mesylate in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): a2589.
20. Vahdat L.T., Pruitt B., Fabian C.J. i wsp. 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: 2954–2961.
21. Cortes J., Vahdat L., Blum J.L. i wsp. 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: 3922–3928.
22. Iwata H., Aogi K., Masuda N. i wsp. Efficacy and safety of eribulin in Japanese patients with advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1081.
23. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. i wsp. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. 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.
24. Kaufman P., Awada A., Twelves C. i wsp. A phase III, open label, randomized multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res.* 2012; 72 (supl. 3): a6.
25. Jain S., Vahdat T. Eribulin mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 6615–6622.