

Оригинальная статья

Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт

И.В. Колядина^{✉1}, И.С. Булавина², В.В. Петкау², Н.В. Страхова², В.А. Горбунова¹, Е.И. Коваленко¹, Л.В. Манзюк¹, Е.В. Артамонова¹, Л.Г. Жукова³, Л.В. Болотина⁴, И.П. Ганьшина¹, Т.Ю. Семиглазова⁵, А.Г. Манихас⁶, Н.А. Раевская⁶, И.М. Иткин⁶, С.В. Хохлова⁷, Д.В. Филоненко⁸, В.Е. Гольдберг⁹, Н.О. Попова⁹, Д.М. Пономаренко¹⁰, В.Е. Шикина¹¹, Л.Ю. Владимирова¹², Н.М. Тихановская¹², Е.В. Карабина¹³, Г.З. Мухаметшина¹⁴, А.И. Хасанова¹⁴, С.З. Сафина¹⁴, М.В. Шайдоров¹⁵, А.Е. Орлов¹⁶, Ю.В. Косталанова¹⁶, Н.В. Левченко¹⁷, М.А. Осипов¹⁸, Т.В. Карандеева¹⁹, И.В. Евстигнеева²⁰, И.С. Чернов²¹, Д.Д. Колоколов²², А.Ю. Пovyшев²³, А.С. Шатохина²⁴, Е.М. Чернякова²⁵, О.Н. Шкоденко²⁶, Е.С. Кузьмина²⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

¹¹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;

¹²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹³ГБУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», Тольятти, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, обособленное подразделение «Онкологический диспансер», Москва, Россия;

²⁰ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

²¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²²ГБУЗ «Городская поликлиника №195 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²³БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

²⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», Краснодар, Россия;

²⁵ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия;

²⁶ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

²⁷ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия

✉irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Эрибулин представляет собой активный цитостатик с наличием широкого спектра механизмов противоопухолевого воздействия, однако его эффективность и безопасность при церебральных метастазах у больных раком молочной железы (РМЖ) мало изучены.

Материалы и методы. Нами проанализирован объединенный российский опыт использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга при РМЖ; в анализ включены 459 российских пациенток с распространенным РМЖ, полу-

чивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г.; 35 из 459 больных имели метастатическое поражение головного мозга (у 40,0% зафиксирован люминальный HER2-негативный подтип, 31,4% – тройной негативный рак, в 28,6% случаев – HER2+ РМЖ). Медиана возраста составила 52 года (от 39 до 80 лет). В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); лучевая терапия на область головного мозга использована у 62,8% пациенток до начала лечения эрибулином, и у 5,8% больных во время химиотерапии эрибулином проведена стереотаксическая лучевая терапия. Была оценена эффективность лечения эрибулином (терапия продолжалась до прогрессирования, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине).

Результаты. Частота клинической эффективности (частота объективных ответов + стабилизация более 6 мес) составила 48,6%, включая частичный ответ у 20% больных и 62,9% – стабилизация болезни; контроль роста опухоли наблюдался у 82,9%. Медиана выживаемости без прогрессирования у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес и была идентична у пациенток, получивших лучевую терапию до начала лечения эрибулином и без таковой – 4,1 мес против 3,47 мес; $p=0,798$.

Выводы. Назначение эрибулина при метастазировании РМЖ в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных. Определение оптимального алгоритма лечения пациентов с метастатическим РМЖ с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, метастазы в головной мозг, эрибулин, химиотерапия.

Для цитирования: Колядина И.В., Булавина И.С., Петкау В.В. и др. Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 17–24. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395

Original Article

The potential of using eribulin in patients with breast cancer, associated with brain metastasis: the scientific background and the Russian clinical experience

Irina V. Kolyadina¹, Irina S. Bulavina², Vladislav V. Petkau², Natalia V. Strakhova², Vera A. Gorbunova¹, Elena I. Kovalenko¹, Liudmila V. Manziuk¹, Elena V. Artamonova¹, Liudmila G. Zhukova³, Larisa V. Bolotina⁴, Inna P. Gan'shina¹, Tatiana Iu. Semiglazova⁵, Aleksei G. Manikhas⁶, Natalia A. Raevskaia⁶, Iliia M. Itkin⁶, Svetlana V. Khokhlova⁷, Dmitrii V. Filonenko⁸, Viktor E. Gol'dberg⁹, Natalia O. Popova⁹, Dmitrii M. Ponomarenko¹⁰, Valentina E. Shikina¹¹, Liubov I. Vladimirova¹², Natalia M. Tikhanova¹², Elena V. Karabina¹³, Guzel Z. Mukhametshina¹⁴, Alfiia I. Khasanova¹⁴, Sufiia Z. Safina¹⁴, Mikhail V. Shaidorov¹⁵, Andrei E. Orlov¹⁶, Iuliia V. Kostalanova¹⁶, Natalia V. Levchenko¹⁷, Mikhail A. Osipov¹⁸, Tatiana V. Karandeeva¹⁹, Irina V. Evstigneeva²⁰, Igor S. Chernov²¹, Dzheims Dzh. Kolokolov²², Anton Iu. Povyshev²³, Alina S. Shatokhina²⁴, Elena M. Cherniakova²⁵, Oksana N. Shkodenko²⁶, Evgeniia S. Kuz'mina²⁷

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia;

⁴P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁷V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁸Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁹Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

¹⁰Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia;

¹¹Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;

¹²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹³Tula Regional Oncologic Dispensary, Tula, Russia;

¹⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵Tolyatti City Clinical Hospital №5, Tolyatti, Russia;

¹⁶Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

¹⁷Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Leningrad Regional Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁹D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²⁰Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

²¹Oncologic Dispensary №5, Moscow, Russia;

²²City Polyclinic №195, Moscow, Russia;

²³District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

²⁴Clinical Oncology Center №1, Krasnodar, Russia;

²⁵Republican Oncology Center, Petrozavodsk, Russia;

²⁶Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol, Russia;

²⁷Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russia

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Aim. Eribulin is an active cytostatic, associated with a wide range of mechanisms of antitumor effects, but eribulin efficiency and safety in patients with breast cancer (BC), associated with cerebral metastases are still poorly understood.

Materials and methods. We analyzed the combined Russian experience of eribulin application in BC patients associated with brain metastases; the analysis included 459 Russian women with advanced BC who had received at least 2 course of eribulin during the period from 2014 to 2018; 35 of 459 patients had brain metastases (40.0% – luminal HER2-negative subtype, 31.4% – triple negative subtype and 28.6% – HER2-positive BC). The median age was 52 years (39 – 80 years of age). In most cases, the patient had two or more metastatic brain lesions (68.6%; the median was – 3); brain radiotherapy was used in 62.8% of patients before eribulin treatment and in 5.8% of patients was held stereotactic radiation therapy during eribulin chemotherapy. We analyzed the efficiency of eribulin application (the therapy continued until disease progression, the development of unacceptable toxicity, or impossibility to apply the drug for any other reason).

Results. The results showed that clinical efficacy (objective response rate + stabilization of disease lasting for more than 6 months) was 48.6%: partial response – in 20% of patients and stabilization of disease – 62.9%; tumor growth control was in 82.9%. Median PFS in all group of patients with brain metastases was 4.1 months and was similar to median PFS in patients who received radiotherapy before eribulin treatment or without eribulin – 4.1 vs 3.47 months; $p=0.798$.

Conclusions. The application of eribulin in BC patients with brain metastasis are absolutely justified, the drug demonstrates the efficiency in a retrospective analysis in a Russian population. The determination of the optimal algorithm for the treatment of patients with metastatic BC associated with brain metastasis requires a multidisciplinary approach and further research.

Key words: metastatic breast cancer, brain metastasis, eribulin, chemotherapy.

For citation: Kolyadina I.V., Bulavina I.S., Petkau V.V. et al. The potential of using eribulin in patients with breast cancer, associated with brain metastasis: the scientific background and the Russian clinical experience. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 17–24. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкологической патологией в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения; по данным Международного агентства по изучению рака и GLOBOCAN, к концу 2018 г. число ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания превысило 2 млн [1]. Прогресс в лечении РМЖ привел к существенному увеличению продолжительности жизни больных, в том числе и с распространенными формами заболевания. Сегодня метастатический РМЖ (мРМЖ) воспринимается как хроническое неизлечимое заболевание, целью лечения которого являются максимальное продление жизни и сохранение ее качества, а благодаря появлению новых эффективных режимов лекарственной терапии и индивидуализации лечения существенное число женщин с распространенными стадиями имеют длительный контроль над болезнью [2–5].

В последние годы отмечено увеличение числа больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, что, с одной стороны, является результатом более качественной рентгенологической диагностики, а с другой – следствием дожития пациентов с распространенными стадиями до манифестации заболевания в центральной нервной системе. Частота метастазирования в головной мозг у больных РМЖ достигает 10–16% по данным прижизненного обследования, а по данным аутопсий – 30%; как первый признак системного прогрессирования поражение головного мозга отмечено у 12% больных [6–9].

Вероятность метастазирования в головной мозг зависит от стадии заболевания и биологического подтипа опухоли [4, 5]. Анализ течения заболевания у 1434 больных РМЖ I–II стадии, получивших комплексное лечение с 1997 по 2006 г., представленный N. Arvold и соавт., показал, что при медиане наблюдения 85 мес прогрессирование в головной мозг отмечено у 0,1% больных с люминальным А подтипом, у 3,3% – с люминальным В, у 3,3% женщин – с HER2+ и 7,4% пациенток с тройным негативным раком [10].

Международная исследовательская группа по изучению РМЖ (International Breast Cancer Study Group, IBCSG) под руководством профессора В. Pestalozzi еще в 2006 г. оценила факторы риска метастазирования в головной мозг при РМЖ [11]. В анализ включены данные о 9524 больных ранним РМЖ (42% из которых с N0-статусом); при медиане

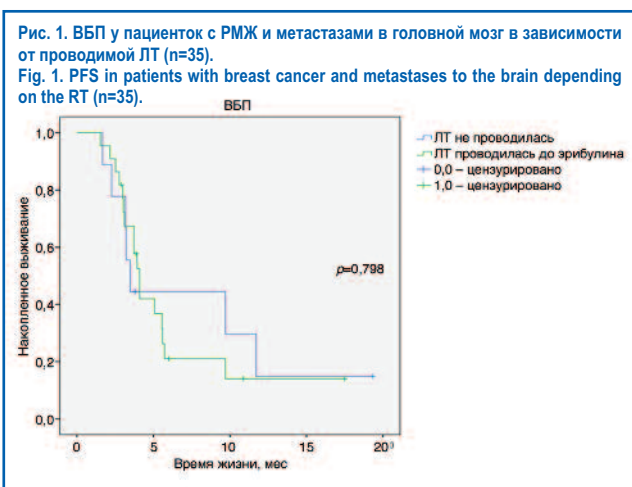
наблюдения 13 лет метастатическое поражение головного мозга зафиксировано в 5,2% случаев. Результатом анализа стало выявление факторов, прогнозирующих развитие метастазов в центральной нервной системе в течение 10 лет после первичного лечения; таковыми оказались N2–3-статус (частота церебральных метастазов – 2,2%), размеры опухоли более 2,0 см (1,7%), гормононегативный статус опухоли (2,3%), степень дифференцировки G3 (2,0%), возраст до 35 лет (2,2%). Максимальная частота поражения головного мозга отмечена при HER2+ РМЖ (2,7%), а также у больных гормононегативным РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов (2,6%). Авторами отмечен интересный факт, что риск развития последующих метастазов в центральной нервной системе был выше у пациенток с метастазами в легкие (в течение 10 лет наблюдения – 16,4%) [11].

Исследования последних лет показали, что биологический подтип опухоли не только предопределяет риск метастазирования в головной мозг, но и является важным фактором, влияющим на течение заболевания уже после манифестации интракраниальных метастазов [4–6, 12, 13]. Так, в исследовании N. Oehrich и соавт. показано, что выживаемость без метастазов в головной мозг достоверно различалась между люминальным РМЖ (1003 дней), HER2-положительным (514 дней) и тройным негативным РМЖ (460 дней); $p=0,045$, а медиана продолжительности жизни пациенток после церебрального метастазирования составила 386 дней при люминальном РМЖ, 310 дней – HER2+ раке и всего 147 дней – при тройном негативном РМЖ; $p=0,029$. Таким образом, общая выживаемость при метастатическом поражении головного мозга у больных тройным негативным РМЖ достоверно короче, чем у пациентов с HER2+ подтипом заболевания [13].

Другими факторами, оказывающими влияние на выживаемость после манифестации метастатического поражения головного мозга, являются степень злокачественности опухоли, множественный характер поражения головного мозга, наличие экстракраниальных метастазов и индекс по шкале Карновского [6].

Крайне важно, что биологический подтип метастазов (в том числе и церебральных) может отличаться от первичной опухоли как в виде «потери» таргетных мишеней, так и

Характеристика пациентов с РМЖ и метастазами в головной мозг (n=35) Characteristics of patients with breast cancer and metastases to the brain (n=35)	
Характеристика пациентов	Показатели
Медиана возраста (диапазон)	52 (39–80)
Статус ECOG, n (%)	
0–1	27 (77,1)
2–3	7 (22,9)
Число пораженных зон, медиана (диапазон)	3 (1–6)
Более 2 метастатических зон поражения, n (%)	24 (68,6)
ЛТ, n (%)	
• Тотальное облучение до эрибулина	15 (42,8)
• Стереотаксическая радиохирургия до эрибулина	7 (20)
• Не проводилась до эрибулина	11 (31,4)
• Во время лечения эрибулином (стереотаксическая радиохирургия)	2 (5,8)



в виде «приобретения» ER+ или HER2+ статуса [4]. В работе R. Li и соавт. представлен анализ биопсий интракраниальных метастазов у 25 больных РМЖ; авторы отметили 4 случая расхождения статуса ER, причем в 2 отмечено «появление» ER+ статуса в интракраниальных метастазах при первичной гормононегативной опухоли; 6 случаев расхождений по статусу PR, в 5 из них – «появление» PR+ статуса в метастазах. В 1 случае отмечена дискордантность по HER2-статусу в виде «появления» гиперэкспрессии HER2, что подтверждает важность определения биологического подтипа в метастатических очагах для дальнейшего планирования лечебного алгоритма [14].

Появление HER2+ статуса в интракраниальных метастазах при первичном HER2-негативном РМЖ подтвердили на основании молекулярно-генетического исследования N. Friedigkeit и соавт. [15]. Анализ PAM50 выполнен у 20 пациенток с прогрессированием РМЖ в головной мозг; у 17 из 20 больных биологический подтип первичной опухоли и метастазов совпали, у 2 отмечен «переход» HER2-негативного подтипа в первичной опухоли в HER2+ вариант мРМЖ. Авторы подчеркивают, что метастазы головного мозга при РМЖ обычно приобретают изменения в клинически действенных генах, с приобретенными изменениями ERBB2/HER2 примерно в 20% случаев опухолей РМЖ. Эти наблюдения имеют важную клиническую значимость и подтверждают необходимость комплексной диагностики метастатического поражения у больных РМЖ.

Лечение пациенток с интракраниальными метастазами планируется с учетом биологических особенностей опухоли и полученной ранее терапии, включает лекарственный режимы, рекомендованные для терапии диссеминированного РМЖ. В арсенале онкологов нет лекарственных препара-

тов, имеющих зарегистрированное показание «для лечения метастатического поражения головного мозга при РМЖ» [16]. Частота объективного ответа отдельных цитостатических агентов и их комбинаций широко различается и составляет от 0 до 55% [17–26].

Современный подход в лечении РМЖ предполагает последовательное применение монотерапии в большинстве клинических сценариев с целью сохранения качества жизни и управляемого профиля переносимости. В этой связи особый интерес представляет цитостатический препарат эрибулин, сочетающий в себе эффективность при мРМЖ и предсказуемый профиль безопасности терапии.

Эрибулин представляет собой активный цитостатик с наличием широкого спектра механизмов противоопухолевого воздействия. Блокада полимеризации микротрубочек приводит к необратимой блокаде митоза и клеточной гибели, а влияние на эпителиально-мезенхимальный переход способствует уменьшению миграции и инвазии опухолевых клеток. Кроме того, эрибулин приводит к улучшению перфузии опухоли, что способствует высокой доставке препарата в опухолевые клетки и делает более эффективным проведение цитостатической терапии [2, 6]. По данным исследования EMBRACE эрибулин показал значимый выигрыш в общей выживаемости у предлеченных больных (получивших минимум 2 линии химиотерапии – ХТ по поводу мРМЖ) по сравнению с терапией по выбору врача [27]. В данном исследовании метастазы в головной мозг были критерием исключения, кроме случаев, когда ранее проводилось лечение по поводу этих метастазов и состояние стабилизировалось. В исследовании 301 авторы привели наблюдения за 6 пациентками с метастатическим поражением головного мозга; 3 из них были рандомизированы в группу эрибулина, 3 – в группу капецитабина. В группе эрибулина отмечен наилучший ответ: пациентки получили по 6 циклов ХТ эрибулином с частичным ответом в одном случае и стабилизацией заболевания – в 2 случаях лечения [28]. Имеющиеся клинические наблюдения применения эрибулина в терапии РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, доказанная эффективность лекарственного препарата, а также отсутствие стандарта лекарственной терапии данной категории пациенток стали основанием для проведения обобщенного российского анализа использования эрибулина в лечебных учреждениях нашей страны.

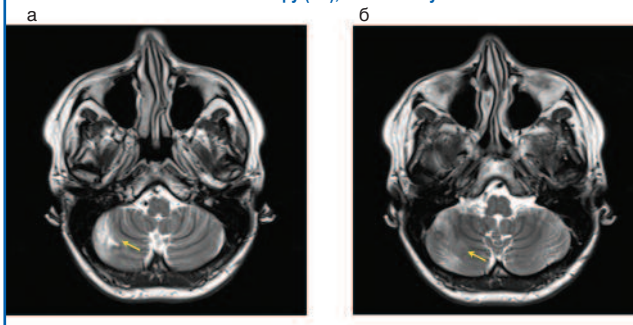
Объединенный российский опыт использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга при РМЖ

В анализ включены 459 российских пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г.; 35 из 459 больных имели метастатическое поражение головного мозга. На момент начала лечения эрибулином 77,1% больных имели статус ECOG 0–1, медиана возраста составила 52 года (от 39 до 80 лет). В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); лучевая терапия (ЛТ) на область головного мозга использована у 62,8% пациенток до начала лечения эрибулином, и у 5,8% больных во время ХТ эрибулином проведена стереотаксическая ЛТ (см. таблицу).

Распределение биологического подтипа опухолей было следующим: 40,0% больных имели люминальный HER2-негативный подтип РМЖ, 31,4% – тройной негативный рак и в 28,6% случаев диагностирован HER2+ РМЖ. Число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3 линии. Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования, развития непереносимой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. Оценка эффективности проводилась после каждых 2 курсов ХТ с применением критериев RECIST 1.0–1.1.

При оценке результатов лечения выявлено, что у 20% больных наблюдался частичный ответ, у 62,9% – стабилизация болезни; частота клинической эффективности (частота объективных ответов + стабилизация более 6 мес) составила 48,6%, а контроль роста опухоли зафиксирован у 82,9%

Рис. 2. Оценка эффективности терапии эрибулином: а – метастаз в головном мозге перед началом ХТ; б – после 6 циклов ХТ эрибулином.
 Fig. 2. Evaluation of the effectiveness of eribulin therapy: a – a metastasis in the brain before the start of chemotherapy (CT); b – after 6 cycles of CT with eribulin.



пациенток. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес (95% доверительный интервал 1,98–6,22); нами не отмечено значимых различий в медиане ВБП у получивших ЛТ до начала лечения эрибулином и без таковой – 4,1 мес против 3,47 мес; $p=0,798$ (рис. 1).

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными, представленными в исследованиях EMBRACE [27] и 301 [28, 29].

Клинический пример

Пациентка 36 лет, значимых герминальных мутаций нет.

Диагноз: рак правой молочной железы T4N1M0 (ER-0 PR-0 HER2-3+ Ki-67–35%). Первичное лечение (2013–2014 гг.): неoadъювантная ХТ 4 цикла АС → 4 цикла паклитаксела 175 мг/м² + введение трастузумаба (8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг 1 раз в 3 нед), далее радикальная мастэктомия справа, адъювантная ЛТ на грудную стенку и зоны лимфоузлов, введение трастузумаба 6 мг/кг до 1 года.

Прогрессирование заболевания (02.2016): метастазы в печени. Выполнена core-биопсия метастазов в печени: инфилтративный рак неспецифического типа, ER-0 PR-0 HER2-3+ Ki-67 – 45%. Пациентке проведено 6 циклов ХТ по схеме: доцетаксел 75 мг/м², карбоплатин АУС6, трастузумаб (8 мг/кг – нагрузочная доза, далее – 6 мг/кг 1 раз в 3 нед). В мае 2016 г. появились жалобы на нарушение координации. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии – увеличение очагов в печени и метастатическое поражение головного мозга (метастазы в мозжечок, размер – 40×20 мм); рис. 2, а. Статус ECOG 1.

Начата 2-я линия терапии эрибулином в дозе 1,4 мг/м² 1 и 8-й дни, трастузумаб 6 мг/кг каждый 21 день. После 6 циклов ХТ отмечены частичный ответ в головном мозге и стабилизация очагов в печени (рис. 2, б). Переносимость терапии удовлетворительная, из нежелательных явлений – нейтропения 1-й степени. Лечение продолжается.

Обсуждение и выводы

Поражение головного мозга является 4-й наиболее частой локализацией метастазирования у больных РМЖ после поражения костей, легких и печени, при этом именно

интракраниальные метастазы определяют дальнейший прогноз заболевания [4, 5]. Стандартов лекарственной терапии, рекомендуемой для пациенток с метастатическим поражением головного мозга, нет, лечение планируется с учетом клинической картины и биологического подтипа РМЖ. Однако эффективность основных лекарственных агентов и их комбинаций при метастазах в головной мозг широко разнится, что нередко делает затруднительным выбор одновременно эффективного и безопасного лекарственного режима в рутинной практике [30–36]. Традиционно в крупных рандомизированных исследованиях поражение головного мозга является критерием исключения, что ограничивает сбор доказательных данных в пользу того или иного цитостатика. Эрибулин – современный и многонаправленный лекарственный агент, активность которого доказана в крупных рандомизированных исследованиях при предлежном мРМЖ [2, 6]. Сочетание эффективности и предсказуемого профиля безопасности лечения делает терапию эрибулином заманчивой у пациенток с церебральным метастазированием [27, 28]. Поэтому весьма ценно представление объединенного российского опыта по использованию эрибулина у пациенток с метастатическим поражением головного мозга в рутинной клинической практике. В наш объединенный российский анализ включены 35 женщин с распространенным РМЖ с интракраниальными метастазами, получивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г. В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); у 40,0% больных зафиксирован люминальный HER2-негативный подтип РМЖ, у 31,4% – тройной негативный рак и в 28,6% случаев диагностирован HER2+ РМЖ. Что немаловажно, в объединенный анализ включены больные как с предшествующей ЛТ на область головного мозга (62,8%), так и без таковой. Полученные нами результаты полностью согласуются с ранее опубликованными международными данными [27, 29]: частота клинической эффективности составила 48,6% (включая 20% частичных ответов), контроль роста опухоли имели 82,9% пациенток. Медиана ВБП у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес и была сходна у пациенток с предшествующей ЛТ и без таковой. Таким образом, назначение эрибулина при метастазировании РМЖ в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных [37–39]. Определение оптимального алгоритма лечения пациентов с мРМЖ с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода и дальнейшего изучения.

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

This work was supported by Eisai Co, Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_20183.26-29 [Kolyadina IV., Poddubnaya IV. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_20183.26-29 (in Russian).]
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная Онкология. 2014; 16 (4): 10–20. [Kolyadina IV., Poddubnaya IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitelnogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20 (in Russian).]
- Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7. [Kolyadina IV., Andreeva Yu.Yu., Frank GA., Poddubnaya IV. Rol' biologicheskoi heterogennosti pri retsidiviruyushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian).]
- San-Gang Wu, Hui Li, Li-Ying Tang et al. The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis. <https://doi.org/10.1177/1010428317705082>.
- Rostami R, Mittal S, Rostami P et al. Brain metastasis in breast cancer: A comprehensive literature review. Neurooncol 2016; 127: 407–14.

7. Lin NU. Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy. *Ecanccermedicalscience* 2013; 7: 307.
8. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast* 2011; 20: 562–7.
9. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110: 2640–7.
10. Arvold ND, Ob KS, Niemierko A et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 153–60. DOI 10.1007/s10549-012-2243-x
11. Pestalozzi BC, Zambrieh D, Price KN et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006; 17: 935–44.
12. Rades D, Lohynska R, Veninga T et al. Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2587–92.
13. Oebrlich NE, Spinelli LM, Papendorf F, Park-Simon T-W. Clinical outcome of brain metastases differs significantly among breast cancer subtypes. *Oncology Letters* 2017; 14: 194–200.
14. Li R, Zhang K, Siegal GP, Shi Wei. Clinicopathological factors associated with survival in patients with breast cancer brain metastasis. *Hum Pathol* 2017; 64: 53–60.
15. Priedigkeit N, Hartmaier RJ, Chen Y, Vareslija D. Intrinsic Subtype Switching and Acquired ERBB2/HER2 Amplifications and Mutations in Breast Cancer Brain Metastases. *JAMA Oncol* 2017; 3 (5): 666–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5630
16. Breast Cancer in the Central Nervous System: Multidisciplinary Considerations and Management Authors: N.U. Lin, L.E. Gaspar, FASTRO, FACR, MBA, R. Soffiatti.
17. Bachelot T, Romieu G, Campone M. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (1): 64–71. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70432-1
18. Hurvitz S, Singh R, Adams B. Phase Ib/II single-arm trial evaluating the combination of everolimus, lapatinib and capecitabine for the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (TRIO-US B-09). *The Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918807339. DOI: 10.1177/1758835918807339
19. Fabi A, Alesini D, Valle E et al. T-DM1 and brain metastases: Clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast* 2018; 41: 137–43. DOI: 10.1016/j.breast.2018.07.004
20. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 141–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.024
21. Jacot W, Pons E, Frenel JS et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157 (2): 307–18. DOI: 10.1007/s10549-016-3828-6
22. Uncu D, Bayoglu IV, Arslan UY. Trastuzumab-based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: an Anatolian Society of Medical Oncology Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (9): 4127–31.
23. Linot B, Campone M, Augereau P et al. Use of liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination in breast cancer patients with brain metastases: a monocentric retrospective study. *J Neurooncol* 2014; 117 (2): 253–9. DOI: 10.1007/s11060-014-1378-5
24. Erten C, Demir L, Somali I et al. Cisplatin plus gemcitabine for treatment of breast cancer patients with brain metastases: a preferential option for triple negative patients? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (6): 3711–7.
25. Addeo R, Sperlongano P, Montella L et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70 (4): 603–9.
26. Sutherland S, Asbley S, Miles D et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer* 2010; 102 (6): 995–1002. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605586
27. 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: 914–23.
28. Cbang AY, Ying XX. Brain metastases from breast cancer and response to treatment with eribulin: a case series. *Breast Cancer (Auckl.)* 2015; 9: 19–24. *J Clin Oncol* 2015.
29. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1348–54.
30. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2007; 85: 223–7.
31. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832–9.
32. Caraglia M, Addeo R, Costanzo R et al. Phase II study of temozolomide plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of brain metastases from solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 34–9.
33. Linot B, Campone M, Augereau P et al. Use of liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination in breast cancer patients with brain metastases: a monocentric retrospective study. *J Neurooncol* 2014; 117: 253–9.
34. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85: 1599–605.
35. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990; 8: 327–34.
36. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005; 71: 61–5.
37. Болотина ЛВ, Манзюк ЛВ, Горбунова ВА и др. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. *Современная Онкология*. 2016; 18 (3): 27–32. [Bolotina LV, Manziuk LV, Gorbunova VA et al. The results of the first retrospective data analysis of eribulin application in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 27–32 (in Russian).]
38. Манзюк ЛВ, Коваленко ЕИ, Горбунова ВА и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (3): 46–56. [Manziuk LV, Kovalenko EI, Gorbunova VA et al. Effektivnost' i bezopasnost' eribulina pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy: dannye iz real'noi klinicheskoi praktiki v Rossii. *Zlokachestvennye oprukholi*. 2017; 7 (3): 46–56 (in Russian).]
39. Горбунова ВА, Колядина ИВ, Коваленко ЕИ 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. [Gorbunova VA, Kolyadina IV, Kovalenko EI et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Булавина Ирина Сергеевна – зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ СО СООД

Петкау Владислав Владимирович – зав. Центром амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СО СООД

Страхова Наталья Валентиновна – рук. химиотерапевтической службы ГБУ СО СООД

Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Irina S. Bulavina – Branch manager, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Vladislav V. Petkau – Head of the Center, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Natalia V. Strakhova – Branch manager, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Vera A. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Elena I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Информация об авторах / Information about the authors

Манзюк Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. 1-м онкохирургическим (маммологическим) отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Раевская Наталья Александровна – зав. 10-м онкологическим отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Иткин Илья Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог 10-го онкологического отделения СПбГБУЗ ГКОД

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Филоненко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог дневного стационара №1 ГБУЗ МГОБ №62

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ», засл. деятель науки РФ

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач высшей категории отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Пonomarenko Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ООД

Шикина Валентина Евгеньевна – зав. отд-нием, дневной стационар ГБУЗ МО МООД

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Тихановская Наталья Михайловна – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТООД

Мухаметшина Гузель Зиннуровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РКОД

Хасанова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №2 ГАУЗ РКОД

Сафина Суфия Зыевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №3 ГАУЗ РКОД

Шайдоров Михаил Владимирович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ СО ТГКБ №5

Орлов Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ СОКОД, гл. вештат. специалист по онкологии Минздрава Самарской области, доц. каф. управления качеством в здравоохранении ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Костланова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ХТО №2 ГБУЗ СОКОД

Левченко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием «Дневной стационар с койками для химиотерапии» ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)

Осипов Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния дневного стационара химиотерапии ГБУЗ ЛООД

Карандеева Татьяна Вадимовна – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева», онкологический диспансер

Евстигнеева Ирина Владимировна – зав. диспансерным отд-нием ГБУЗ ТОКОД

Чернов Игорь Софроньевич – канд. мед. наук, врач-онколог, ГБУЗ ОД №5

Колоколов Джеймс Джексоневич – врач-онколог ГБУЗ ГП №195

Повышев Антон Юрьевич – врач-химиотерапевт БУ ХМАО – Югры ОКБ

Шатохина Алина Станиславовна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром, ГБУЗ КОД №1

Чернякова Елена Михайловна – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ РК РОД

Шкоденко Оксана Николаевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СККОД

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием ГБУЗ СОКБ

Liudmila V. Manziuk – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. of RAS, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center

Inna P. Gan'shina – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana Iu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Aleksei G. Manikhas – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Dispensary

Natalia A. Raevskaia – Branch manager, City Clinical Oncology Dispensary

Iliia M. Itkin – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Dispensary

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Dmitrii V. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62

Viktor E. Go'l'dberg – D. Sci. (Med.), Full Prof., Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

Natalia O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

Dmitrii M. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), Regional Oncology Dispensary

Valentina E. Shikina – Branch manager, Moscow Regional Oncological Dispensary

Liubov I. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Rostov Research Institute of Oncology

Natalia M. Tikhonovskaia – chemotherapist, Rostov Research Institute of Oncology

Elena V. Karabina – Branch manager, Tula Regional Oncologic Dispensary

Guzel Z. Mukhametshina – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Alfiia I. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Sufiia Z. Safina – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Mikhail V. Shaidorov – Cand. Sci. (Med.), Tolyatti City Clinical Hospital №5

Andrei E. Orlov – D. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Iuliia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Natalia V. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

Mikhail A. Osipov – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Oncological Dispensary

Tatiana V. Karandeeva – oncologist, D.D. Pletnev City Clinical Hospital

Irina V. Evstigneeva – Branch manager, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Igor S. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Oncologic Dispensary №5

Dzheims Dzh. Kolokolov – oncologist, City Polyclinic №195

Anton Iu. Povyshev – chemotherapist, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk

Alina S. Shatokhina – Branch manager, Clinical Oncology Center №1

Elena M. Cherniakova – Branch manager, Republican Oncology Center

Oksana N. Shkodenko – Branch manager, Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary

Evgeniia S. Kuz'mina – oncologist, Salekhard District Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019