

Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России

В.А.Горбунова²³¹, И.В.Колядина¹, Е.И.Коваленко¹, Л.В.Манзюк¹, Е.В.Артамонова¹, Л.Г.Жукова², Л.В.Болотина³, Т.Ю.Семиглазова⁴, А.Г.Манихас⁵, Н.А.Раевская⁵, И.М.Иткин⁵, Д.В.Филоненко⁶, Л.А.Жилыева⁷, В.Е.Гольдберг⁸, Н.О.Попова⁸, Д.М.Пономаренко⁹, В.Е.Шикина¹⁰, И.Р.Суслова¹¹, О.В.Романчук¹¹, Д.В.Козлов¹², А.С.Рзаев¹², В.В.Марфутов², И.И.Андреяшкина², Л.Ю.Владимирова¹³, И.С.Миташок¹³, Н.М.Тихановская¹³, Е.В.Карабина¹⁴, Г.З.Мухаметшина¹⁵, А.И.Хасанова¹⁵, С.З.Сафина¹⁵, М.В.Шайдоров¹⁶, Д.А.Морозов¹, Е.П.Прокофьева¹⁷, Л.В.Крамская¹⁸, Т.В.Карандеева¹⁸, И.В.Евстигнеева¹⁹, Е.Г.Овчинникова²⁰, Т.П.Клементьева²⁰, О.В.Хрупало²¹, Е.В.Тювинова²², В.М.Шерстнев²³, И.С.Чернов²³, Д.Д.Колоколов²⁴, Е.А.Гайсина²⁵, Н.В.Левченко²⁶, В.А.Чубенко²⁶, А.Ю.Повышев²⁷, И.В.Юдина²⁸, Л.В.Воротилина²⁸, Т.В.Андреева²⁹, Г.С.Туманян³⁰, А.Е.Козьяков³¹, Л.А.Гильмутдинова³², М.А.Осипов³³, А.С.Шатохина³⁴, А.А.Важенина³⁵, А.С.Чичканова³⁶, В.И.Владимиров³⁷, А.Н.Иванов³⁸, А.С.Белохвостова³⁹, Е.М.Чернякова⁴⁰, Е.А.Тулчина⁴¹, С.А.Маклашова⁴¹, О.Н.Шкоденко⁴², Ю.В.Косталанова⁴³, А.В.Тарасова⁴³, Е.С.Кузьмина⁴⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

⁵СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

⁶ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125130, Россия, Москва, Старопетровский пр., д. 6;

⁷ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» Комитета здравоохранения Курской области. 305035, Россия, Курск, ул. Пирогова, д. 20;

⁸Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН. 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5;

⁹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32;

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6;

¹¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7;

¹²Филиал №5 ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117647, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 111А;

¹³ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. 344000, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

¹⁴ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер». 300040, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 16;

¹⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан. 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29;

¹⁶ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5». 445039, Россия, Тольятти, б-р Здоровья, д. 25;

¹⁷ГБУЗ «Пензенской областной онкологический центр». 440002, Россия, Пенза, пр-т Строителей, д. 37а;

¹⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, обособленное подразделение «Онкологический диспансер». 105264, Россия, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 29;

¹⁹ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер». 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37;

²⁰ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д.11/1;

²¹Филиал №3 ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117303, Россия, Москва, ул. Азовская, д. 20, корп. 1;

²²ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы. 124365, Россия, Москва, Зеленоград, Георгиевский пр-т, корп. 2042;

²³ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109451, Россия, Москва, Перервинский бул., д. 5, корп. 1;

- ²⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы. 121614, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51;
- ²⁵ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32;
- ²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а;
- ²⁷БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40;
- ²⁸БУЗОО «Клинический онкологический диспансер». 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1;
- ²⁹ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер». 214000, Россия, Смоленск, ул. Маршала Жукова, д. 19;
- ³⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, д. 59;
- ³¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер». 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2;
- ³²КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии». 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское ш., д. 164;
- ³³ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер». 191028, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37;
- ³⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края. 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146;
- ³⁵ООО «МО «Санрайз-Клиник». 353445, Россия, Анапа, Анапское ш., д. 87а;
- ³⁶ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России. 603001, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, д. 2;
- ³⁷ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер». 357502, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, д. 31;
- ³⁸АО ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. 428020, Россия, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31;
- ³⁹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249031, Россия, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10;
- ⁴⁰ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». 185002, Россия, Петрозаводск, Лососинское ш., д. 5;
- ⁴¹ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер». 241033, Россия, Брянск, пр-т Станке Димитрова, д. 96;
- ⁴²ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер». 355047, Россия, Ставрополь, ул. Октябрьская, д. 182а;
- ⁴³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443029, Россия, Самарская обл., Самара, ул. Солнечная, д. 50;
- ⁴⁴ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница». 629001, Россия, Салехард, ул. Мира, д. 39
- ✉ veragorbounova@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы (РМЖ) в российской клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включены 459 пациенток из 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений России с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата. Средний возраст пациенток составил 56 лет (от 29 до 81 года), 83% пациенток имели HER2-негативный подтип опухоли (49,9% – люминальный РМЖ и 33,1% – тройной негативный), HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 17% пациенток. Висцеральные метастазы имели 73% больных, метастатическое поражение 3 зон и более отмечалось в 41,6% случаев. Медиана предшествующих линий лечения по поводу диссеминированного заболевания – 2; химиотерапия антрациклинами и таксанами проведена 94,3% больных, а 38,1% пациенток получали также капецитабин. Лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме (1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла) до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. Оценены эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских больных с HER2-негативным РМЖ.

Результаты. Объективный эффект достигнут в 20,5% случаев, полный ответ – 3,2%, частичный – 17,3%, стабилизация болезни отмечена у 52,7% женщин, из них у 19,7% – длительностью свыше 6 мес. Частота объективного ответа была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с тройным негативным: 23,5% vs 15,8%; контроль роста опухоли – 76,9% vs 67,8% соответственно; $p < 0,05$. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,83 мес (5,17 мес – при люминальном раке и 4,0 мес – при тройном негативном). При применении эрибулина в 1–3-й линиях лечения отмечена максимальная эффективность: частота объективного ответа – 24,2%, контроль роста опухоли – 82,2%, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,07 мес; аналогичные показатели при применении препарата в 4-й и последующих линиях лечения составили 15,4%, 58,6% и 4,27 мес соответственно; $p < 0,05$. Была выделена группа пациенток с «особой чувствительностью» к эрибулину (72 случая, 19%), у которых отмечена высокая эффективность терапии препаратом вне зависимости от биологического подтипа и локализации метастазов: объективный ответ – 48,6%, длительная стабилизация – 51,4%. Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; редукция дозы препарата до 1,1 мг/м² потребовалась всего 14,2% больных, после чего терапия эрибулином продолжалась без выраженных нежелательных явлений.

Выводы. Эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских пациенток полностью подтверждают результаты проведенных ранее рандомизированных исследований. Сочетание эффективности при различных биологических подтипах опухоли с профилем безопасности делает эрибулин терапевтической опцией выбора у больных с антрациклин- и таксан-резистентным распространенным РМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин, российский опыт использования эрибулина.

Для цитирования: 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

Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia

Vera A. Gorbunova²³¹, Irina V. Kolyadina¹, Elena I. Kovalenko¹, Liudmila V. Manziuk¹, Elena V. Artamonova¹, Liudmila G. Zhukova², Larisa V. Bolotina³, Tat'iana Iu. Semiglavova⁴, Aleksei G. Manikhas⁵, Natal'ia A. Raevskaia⁵, Il'ia M. Itkin⁵, Dmitrii V. Filonenko⁶, Larisa A. Zhilyaeva⁷, Viktor E. Gol'dberg⁸, Natal'ia O. Popova⁸, Dmitrii M. Ponomarenko⁹, Valentina E. Shikina¹⁰, Irina R. Suslova¹¹, Olga V. Romanchuk¹¹, Dmitrii V. Kozlov¹², Ali-Dzarakhmat S. Rzaev¹², Vasilii V. Marfutov², Irina I. Andreiashkina², Liubov' I. Vladimirova¹³, Irina S. Mitashok¹³, Natal'ia M. Tikhanovskaia¹³, Elena V. Karabina¹⁴, Guzel' Z. Mukhametshina¹⁵, Al'fiia I. Khasanova¹⁵, Sufiia Z. Safina¹⁵, Mikhail V. Shaidorov¹⁶, Dmitrii A. Morozov¹, Elena P. Prokof'eva¹⁷, Liudmila V. Kramskaia¹⁸, Tat'iana V. Karandeeva¹⁸, Irina V. Evstigneeva¹⁸, Elena G. Ovchinnikova²⁰, Tat'iana P. Klement'eva²⁰, Olga V. Khrupalo²¹, Elena V. Tiuvina²², Viktor M. Sherstnev²³, Igor' S. Chernov²³, Dzheims Dzh. Kolokolov²⁴, Elena A. Gaisina²⁵, Natal'ia V. Levchenko²⁶, Viacheslav A. Chubenko²⁶, Anton Iu. Povyshev²⁷, Inna V. Iudina²⁸, Liudmila V. Vorotilina²⁸, Tat'iana V. Andreeva²⁹, Garnik S. Tumanian³⁰, Anton E. Koziakov³¹, Liudmila A. Gil'mutdinova³², Mikhail A. Osipov³³, Alina S. Shatokhina³⁴, Alena A. Vazhenina³⁵, Angelina S. Chichkanova³⁶, Vladimir I. Vladimirov³⁷, Aleksandr N. Ivanov³⁸, Anna S. Belokhvostova³⁹, Elena M. Cherniakova⁴⁰, Elena A. Tul'china⁴¹, Svetlana A. Maklashova⁴¹, Oksana N. Shkodenko⁴², Iuliia V. Kostalanova⁴³, Anna V. Tarasova⁴³, Evgeniia S. Kuz'mina⁴⁴

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe h., Moscow, 115478, Russian Federation;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 86, Entuziastov h., Moscow, 111123, Russian Federation;

³P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 3, 2nd Botkinskii av., Moscow, 125284, Russian Federation;

⁴N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 68, Pesochnyi, Leningradskaia st., Saint Petersburg, 197758, Russian Federation;

⁵City Clinical Oncology Dispensary. 56, Veteranov av., Saint Petersburg, 198255, Russian Federation;

⁶Moscow City Oncology Hospital №62 of the Department of Health of Moscow. 6, Staropetrovsky av., Moscow, 125130, Russian Federation;

⁷Kursk Regional Clinical Oncology Center of the Kursk Region Healthcare Committee. 20, Pirogov st., Kursk, 305035, Russian Federation;

⁸Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 5, Kooperativnyi I., Tomsk, 634009, Russian Federation;

⁹Regional Oncology Center. 32, Frunze st., Irkutsk, 664035, Russian Federation;

¹⁰Moscow Regional Oncological Dispensary. 6, Karbysheva st., Moscow Region, Balashikha, 143900, Russian Federation;

¹¹Oncologic Dispensary №4 of the Department of Health of Moscow. 7, Medikov st., Moscow, 115304, Russian Federation;

¹²Branch №5 of Diagnostic Clinical Center №1 of the Department of Health of Moscow. 111a, Profsoyuznaya st., Moscow, 117647, Russian Federation;

¹³Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-nd Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation;

¹⁴Tula Regional Oncologic Dispensary. 1b, Yablochkova st., Tula, 300040, Russian Federation;

¹⁵Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 29, Sibirskii trakt st., Kazan, 420029, Russian Federation;

¹⁶Tolyatti City Clinical Hospital №5. 25, Zdorov'ia boul., Tolyatti, 445039, Russian Federation;

¹⁷Penza Regional Oncology Center. 37a, Stroiteley av., Penza, 440002, Russian Federation;

¹⁸D.D.Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, a separate division "Oncological Dispensary". 29, Verkhnyaya Pervomaiskaya st., Moscow, 105264, Russian Federation;

¹⁹Tver Regional Clinical Oncology Dispensary. 57/37, 15 let Oktabria, Tver, 170008, Russian Federation;

²⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. 11/1, Delovaia st., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation;

²¹Branch №3 of Diagnostic Clinical Center №1 of the Department of Health of Moscow. 20, b. 1, Azovskaya st., Moscow, 117303, Russian Federation;

²²City Polyclinic №201 of the Department of Health of Moscow. 2042, Georgievsky av., Zelenograd, Moscow, 124365, Russian Federation;

²³Oncologic Dispensary №5 of the Department of Health of Moscow. 5, b. 1, Perervinsky boul., Moscow, 109451, Russian Federation;

²⁴City Polyclinic №195 of the Department of Health of Moscow. 51, Krylatskii holmy st., Moscow, 121614, Russian Federation;

²⁵"Medical City". 32, Barnaul'skaia st., Tyumen, 625041, Russian Federation;

- ²⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological). 68a, Leningradskaia st., Pesochnyi, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation;
- ²⁷District Clinical Hospital. 40, Kalinina st., Khanty-Mansiysk, 628012, Russian Federation;
- ²⁸Clinical Oncologic Dispensary. 9, b. 1, Zavertyaeva, Omsk, 644013, Russian Federation;
- ²⁹Smolensk Regional Oncological Dispensary. 19, Marshala Zhukova st., Smolensk, 214000, Russian Federation;
- ³⁰Primorsky Regional Oncology Center. 59, Russkaia st., Vladivostok, 690105, Russian Federation;
- ³¹Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. 2, Plakhotnogo st., Novosibirsk, 630108, Russian Federation;
- ³²Regional Clinical Center of Oncology. 164, Voronezhskoye h., Khabarovsk, 680042, Russian Federation;
- ³³Leningrad Regional Oncological Dispensary. 37, Liteiny av., Saint Petersburg, 191028, Russian Federation;
- ³⁴Clinical Oncology Center №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Krai. 146, Dimitrova st., Krasnodar, 350040, Russian Federation;
- ³⁵Medical Center "Sunrise Clinic". 87a, Anapskoe h., Anapa, 353445, Russian Federation;
- ³⁶Privolzhskii District Medical Center of FMBA of Russia. 2, Nizhnevolskaya embankment, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation;
- ³⁷Pyatigorsk Interdistrict Oncologic Dispensary. 31, Kalinina av., Pyatigorsk, 357502, Russian Federation;
- ³⁸Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Chuvash Republic. 31, Gladkova st., Cheboksary, 428020, Russian Federation;
- ³⁹A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10, Marshala Zhukova st., Obninsk, 249031, Russian Federation;
- ⁴⁰Republican Oncology Center. 5, Lososinskoye h., Petrozavodsk, 185002, Russian Federation;
- ⁴¹Bryansk Regional Oncological Center. 96, Stanke Dimitrova av., Bryansk, 241033, Russian Federation;
- ⁴²Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary. 182a, Oktyabrskaya st., Stavropol, 355047, Russian Federation;
- ⁴³Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. 50, Solnechnaia st., Samara, 443029, Russian Federation;
- ⁴⁴Salekhard District Clinical Hospital. 39, Mira st., Salekhard, 629001, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study is to examine the efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer (BC) in Russian clinical practice.

Materials and methods. The analysis included 459 patients with advanced BC from 44 federal and municipal medical clinics in Russia and received at least 2 courses of treatment with eribulin in accordance with the registered indications for drug. The average age of women was 56 years (between 29 and 81 years), 83% of patients had HER2-negative tumor subtype (49.9% – luminal BC and 33.1% – triple-negative BC) HER2-positive biological tumor subtype was registered in 17% of patients. Visceral metastases were diagnosed in 73% of patients and three-zone and multiple zone metastases were diagnosed in 41.6% of cases. The median number of prior lines of therapy in patients with disseminated disease was 2; anthracycline and taxane chemotherapy was applied in 94.3% of patients, and 38.1% of patients were received CT plus capecitabine. Standard treatment regimen with eribulin was continuing (1.4 mg/m² as a 2–5-minute intravenous infusion administrated on days 1, 8 of a 21-day cycle) until disease progression, unacceptable toxic effects, or impossibility of the drug administration for any other reason. We estimated the efficacy and safety of treatment with eribulin in Russian patients with HER2-negative BC.

Results. Objective response rate was achieved in 20.5% of cases, complete response rate was in 3.2%, partial – 17.3%, and the stable disease rate was marked in 52.7% of women, and in 19.7% of these cases was prolonged more than 6 months. The frequency of objective response was higher in luminal BC group compared with triple-negative BC: 23.5% vs 15.8%; tumor growth control 76.9% vs. 67.8%, respectively; $p < 0.05$. Median progression-free survival was 4.83 months (5.17 months – luminal BC and 4.0 months – triple-negative BC). On application of eribulin in first-, second- and third-line treatment we achieved maximum efficiency: the frequency of objective response rate was 24.2%, tumor growth control – 82.2%, median progression-free survival – 5.07 months; any data were achieved on drug application in fourth-line and further lines of treatment: 15.4%, 58.6% and 4.27 months, respectively; $p < 0.05$. We showed the group of women with "special response" to eribulin (72 cases, 19%) associated with the high efficacy of therapy, regardless of biological subtypes and metastases localization: objective response rate – 48.6%, long-term stable disease rate – 51.4%. The safety profile of eribulin was acceptable; the dose reduction to 1.1 mg/m² was required only in 14.2% of patients and after the reduction eribulin therapy was continued without moderate adverse events.

Conclusions. Efficacy and safety of eribulin therapy in Russian patients completely confirm the results of earlier randomized studies. The combination of efficiency in tumors with different biological subtypes and a safety profile makes eribulin the therapeutic option of applying in patients with advanced anthracycline- and taxan-resistant BC.

Key words: metastatic breast cancer, chemotherapy, eribulin, the Russian experience with eribulin.

For citation: Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. 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

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в нашей стране. Число больных РМЖ неуклонно увеличивается с каждым годом; в 2016 г. в России было выявлено более 68 тыс. новых случаев заболевания, причем у 8% женщин диагностирован первично-метастатический РМЖ (IV стадия) [1].

Метастатический РМЖ (мРМЖ) – это хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого является продление жизни больных с сохранением ее качества. В лечении гормонопозитивного и HER2-позитивного РМЖ данная цель стала реальностью благодаря внедрению в

клиническую практику современных таргетных препаратов. Однако в случае тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) результаты лечения больных с распространенной болезнью остаются неудовлетворительными. Ввиду агрессивной биологии ТНРМЖ и отсутствия потенциальных таргетных мишеней течение заболевания приобретает фатальный характер при развитии отдаленных метастазов и требует назначения максимально эффективных цитостатических режимов [2, 3].

Антрациклины и таксаны остаются наиболее эффективными цитостатиками в лечении РМЖ, но возможность их назначения при распространенных стадиях часто лимитирована из-за предшествующего использования в неoadью-

вантных или адьювантных режимах, а также в качестве первой линии терапии мРМЖ [4, 5]. Выбор последующего режима лечения крайне сложен, прежде всего ввиду отсутствия доказательных преимуществ какого-либо из зарегистрированных препаратов или режимов. Кроме того, становится первостепенным достижение оптимального баланса между эффективностью и хорошей переносимостью терапии у пациенток с распространенными стадиями заболевания. Поэтому появление в арсенале онкологов цитостатического препарата эрибулин, обладающего эффективностью в монотерапии, предсказуемым профилем безопасности, открыло новые перспективы в лечении мРМЖ [6].

По своей структуре эрибулин представляет собой синтетический аналог галиходрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*. Механизм действия эрибулина значительно отличается от таксанов; препарат блокирует митоз через образование функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимо подавляя фазу роста микротрубочек и не влияя на фазу укорачивания. В отличие от других цитостатиков, блокада эрибулином тубулиновых микротрубочек является необратимой, что обеспечивает долгосрочный противоопухолевый эффект [7].

Механизм противоопухолевой активности эрибулина был подробно изучен в серии лабораторных исследований. Присоединяясь к субъединицам β -тубулина на плюс-концах микротрубочек, препарат уменьшает скорость и степень полимеризации тубулина, что приводит к разрушению митотического веретена и аресту опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M вместе с прогрессирующим истощением фаз G1 и S. Эрибулин индуцированное накопление клеток в фазе G2-M инициирует апоптоз, который реализуется в течение 8–10 ч после воздействия препарата. Исследования последних лет показали, что эрибулин обладает высокой аффинностью с плюс-концами микротрубочек, и даже одиночных молекул эрибулина достаточно, чтобы вызвать беспорядочный рост микротрубочек и внезапную катастрофическую деполимеризацию в опухолевых клетках [8].

Уникальность противоопухолевого воздействия эрибулина во многом объясняется наличием у препарата немитотических механизмов действия, которые можно разделить на 3 основных категории: ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии. Причем, что наиболее ценно, данные уникальные немитотические эффекты реализуются в опухолевых клетках, выживших после прямого цитостатического воздействия [8].

Влияние эрибулина на ремоделирование сосудов опухоли было описано Y.Funahashi и соавт. в 2014 г. на модели ксенотрансплантата ТНРМЖ. Авторами показано, что после однократного введения эрибулина в течение последующих 5 дней улучшалась перфузия опухоли и увеличивалась плотность микрососудистой сети, причем данный эффект не зависел от подавления роста опухоли. Подобного механизма противоопухолевой активности не наблюдается при терапии другими цитостатиками. Уменьшение гипоксии приводило к подавлению генов, участвующих в опухолевых сигнальных каскадах с участием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), пути Notch, Eph и Wnt [9]. Более того, доклинические исследования на моделях ксенотрансплантата РМЖ показали, что улучшение перфузии опухоли после введения эрибулина способствовало большей противоопухолевой активности применяемых впоследствии цитостатиков (капецитабина или паклитаксела) [8–10].

Не менее интересны исследования по изучению влияния эрибулина на ЭМП в опухолевых клетках. Процесс ЭМП характеризуется приобретением злокачественными клетками эпителиального происхождения мезенхимального фенотипа за счет эпигенетических изменений, что приводит к способности опухоли к миграции и инвазии, а также развитию лекарственной и радиорезистентности. Пусковыми факторами к ЭМП являются различные сигналы от микроокружения опухоли (гипоксия, цитокины, некоторые компоненты

внеклеточного матрикса и др.) [11, 12]. Крайне важно, что данный процесс является обратимым, и именно эрибулин способствует реверсии ЭМП за счет подавления активности 13 генов, участвующих в данном процессе, что приводит к потере опухолевыми клетками агрессивных характеристик. Лабораторные исследования подтвердили, что терапия эрибулином в течение 7 дней приводила к повышению экспрессии в опухоли генов эпителиальных маркеров (CDH1 и KRT18) и снижению уровня экспрессии генов мезенхимальных маркеров (CDH2, VIM, TWIST1, SNAI2, ZEB1 и ZEB2) [13, 14]. Кроме того, в исследованиях на клеточных линиях гормононегативного и гормоноположительного РМЖ эрибулин значительно уменьшал долю стволовых опухолевых клеток, что может являться причиной увеличения выживаемости при распространенном процессе [15].

Такие уникальные механизмы противоопухолевой активности эрибулина обеспечивают высокую эффективность препарата у предлеченных больных мРМЖ. Так, эффективность эрибулина после антрациклинов и таксанов продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях III фазы (305, 301). В исследовании EMBRACE (305) эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес vs 10,5 мес ($p=0,014$) [16]. В исследовании 301 при сравнении с капецитабином у пациенток, получивших ранее минимум 1 линию, преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес не достигло статистической значимости ($p=0,056$) [17]. По данным заранее спланированного поданализа достоверное улучшение ОВ на 2,4 мес в группе эрибулина отмечено у пациенток с HER2-негативным фенотипом опухоли ($p=0,03$), а при ТНРМЖ медиана ОВ в группе эрибулина на 5 мес превысила медиану ОВ в группе капецитабина (14,4 vs 9,4 мес соответственно, $p=0,0062$) [18].

Опубликованный в 2018 г. новый подгрупповой анализ из исследования 301 продемонстрировал увеличение ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во 2-й линии терапии [19]. Из 1102 пациентов в данный подгрупповой анализ были включены 392 (36%) пациента с HER2-отрицательным мРМЖ, получивших терапию 2-й линии. У пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ на терапии 2-й линии в группе эрибулина ОВ была значительно выше по сравнению с ОВ в группе капецитабина (медиана ОВ 16,1 по сравнению с 13,5 мес соответственно; относительный риск – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,62–0,97; $p=0,026$) [19].

Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат, показавший эффективность при HER2-негативном РМЖ и ТНРМЖ, начиная со 2-й линии терапии распространенного заболевания после антрациклинов и таксанов. Результаты ранее проведенных исследований послужили основанием к одобрению препарата более чем 50 странами мира, включая и Россию, для лечения пациенток с мРМЖ с предшествующей терапией антрациклинами и таксанами. Однако для решения вопроса о назначении очень важен собственный опыт использования препарата в рутинной клинической практике [20, 21].

В настоящей статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в ежедневной клинической практике 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений разных регионов России. Основной целью данного ретроспективного анализа были оценка эффективности и безопасности эрибулина у пациенток с мРМЖ в условиях реальной клинической практики и поиск возможных предикторов его эффективности.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные пациентов, пролеченных эрибулином, в разных лечебных учреждениях России с 2014 по 2018 г. Проанализированы истории болезни 459 пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата в России.

Рис. 1. Локализация метастазов у пациенток, включенных в исследование.
Fig. 1. Localization of metastases in patients included in the study.

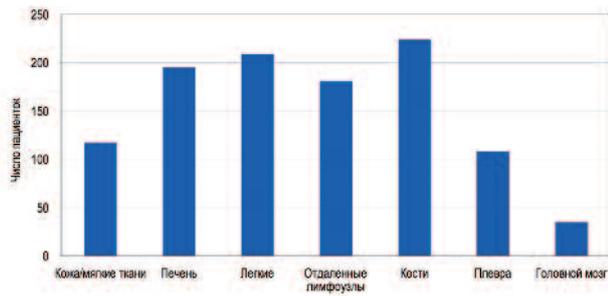


Рис. 2. Распределение больных с HER2-негативным РМЖ в зависимости от линии лечения эрибулином.
Fig. 2. The distribution of patients with HER2-negative BC depending on the line of the therapy with eribulin.

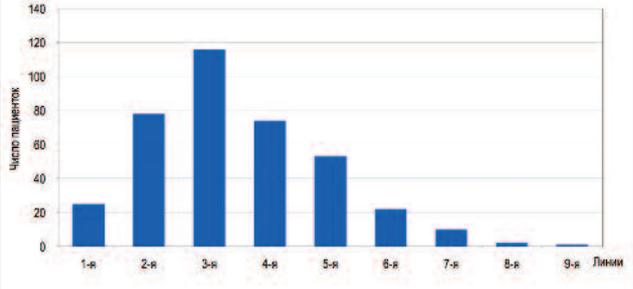


Таблица 1. Клинические и морфологические данные пациенток, включенных в анализ
Table 1. Clinical and morphological data of patients included in the analysis

Параметр	Значение	
	абс.	%
Возраст, медиана (колебания), лет	56 (29–81)	
Статус по шкале ECOG 0–1	357	78
Статус по шкале ECOG 2–3	102	22
РЭ+ и/или РП+, HER2-	229	49,9
РЭ-, РП-, HER2-	152	33,1
HER2-положительный	78	17
Число зон поражения, медиана (диапазон)	3 (1–6)	
≥3 зон поражения	191	41,6
Висцеральные метастазы	334	73
Всего	459	100

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона.

Таблица 2. Характеристика режимов ХТ, предшествующих терапии эрибулином, и пациенток, включенных в анализ
Table 2. The characteristic of chemotherapy modes used before the treatment with eribulin and of patients included in the analysis

Предшествующая ХТ	Значение	
	абс.	%
Антрациклины и таксаны	433	94,3
Только таксаны	17	3,7
Только антрациклины	9	2
Капецитабин	175	38,1

Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный биологический подтип опухоли, определявшийся по результатам иммуногистохимического исследования, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм³, тромбоцитов – более 100 тыс/мм³, гемоглобина – более 10,0 г/дл).

В данный анализ реальной клинической практики были включены больные мРМЖ в удовлетворительном и относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0–2) в возрасте от 29 до 81 года (средний возраст – 56 лет). Большинство пациенток (381, 83%) имели HER2-негативный подтип опухоли: 229 (49,9%) – люминальный рак и 152 пациентки (33,1%) – ТНРМЖ, HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 78 (17%) пациенток (табл. 1).

Висцеральные метастазы определялись у большинства больных (73%), метастатическое поражение 3 и более зон отмечалось у 191 (41,6%) больной. Метастатическое поражение легких выявлено у 209 (45,5%) пациенток, печени –

195 (42,5%), костей – 224 (48,8%). В анализ также были включены 35 (7,6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга. Локализация метастазов представлена на рис. 1.

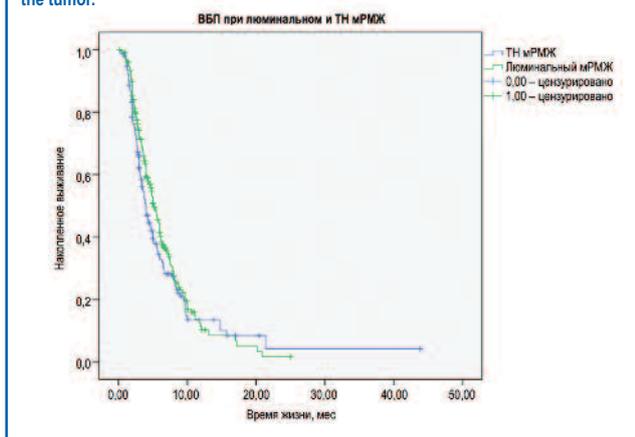
Число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 10 (медиана 2). Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2. Следует отметить, что практически все больные (94,3%) ранее получали ХТ по поводу диссеминированного заболевания таксанами и антрациклинами, а 38,1% получали также капецитабин. Во всех центрах химиотерапия (ХТ) эрибулином проводилась в стандартном режиме: препарат назначался в дозе 1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла. Кроме того, при метастатическом поражении костей пациенткам вводились остеомодифицирующие агенты в общепринятых режимах (бисфосфонаты, деносумаб).

Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствия препарата. Была проанализирована эффективность терапии эрибулином у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ; эффективность оценивалась после каждого двух курсов ХТ эрибулином согласно критериям RECIST (версия 1.0–1.1). Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), которая рассчитывалась по методу Kaplan–Meier. Сравнение кривых выживаемости выполнялось при помощи при log-rang-теста. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям СТСАЕ.

Таблица 3. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ
Table 3. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC

Параметр	Вся группа (n=381), абс. (%)	РЭ/РП+ (n=229), абс. (%)	ТН (n=152), абс. (%)
ПР	4 (3)	4 (5,1)	0
ЧР	23 (17,2)	16 (20,5)	7 (12,5)
СЗ	64 (47,8)	41 (52,6)	25 (44,6)
СЗ>6 мес	22 (16,4)	–	–
Прогрессирование	42 (31,3)	17 (21,8)	24 (42,9)
ЧОО (ПР+ЧР)	27 (20,1)	20 (25,6)	7 (12,5)
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	91 (67,9)	61 (78,2)	32 (57,1)
ЧКЭ (ПР+ЧР+СЗ>6 мес)	49 (36,6)	–	–

Рис. 3. ВБП у пациенток с HER2-негативным мРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли.
Fig. 3. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on the phenotype of the tumor.



Результаты лечения Эффективность терапии эрибулином при HER2-отрицательном мРМЖ в популяции российских женщин

При HER2-отрицательном мРМЖ (381 больная) эрибулин в 1-й линии терапии получили 25 (6,6%) пациенток, во 2-й – 78 (20,5%), в 3-й – 116 (30,4%), в 4-й и более – 162 (42,5%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–61). Таким образом, терапию эрибулином в качестве 2–4-й линий лечения получили большинство больных (70%); рис. 2.

Несмотря на предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут у 78 (20,5%) больных: полные регрессии (ПР) – у 12 (3,2%) пациенток, частичные (ЧР) – 66 (17,3%). Стабилизация заболевания (СЗ) отмечалась у 201 больной (52,7%), из них у 75 (19,7%) – длительностью свыше 6 мес. Таким образом, контроль роста опухоли – КРО (объективный ответ + стабилизация) составил 73,2%, а частота клинической эффективности – ЧКЭ (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – 40,2%. Прогрессирование заболевания отмечено у 102 (26,8%) больных.

Частота объективного ответа (ЧОО) была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с ТНРМЖ: 23,5% vs 15,8%; КРО – 76,9% vs 67,8% соответственно. Прогрессирование заболевания было чаще при ТНРМЖ (32,2%), чем при люминальном подтипе (23,1%); табл. 3.

Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВБП составила 4,83 мес (95% ДИ 4,33–5,33 мес), в подгруппе люминального РМЖ – 5,17 мес (95% ДИ 4,4–5,94), ТНРМЖ – 4,0 мес (95% ДИ 3,29–4,72); рис. 3.

Следует отметить, что эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения была выше у больных, получивших препарат на более ранних этапах: ЧОО и КРО почти в 2 раза превосходили эти показатели по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях (рис. 4, 5). Так, ЧОО при применении эрибулина в 1–3-й линиях составила 24,2%, КРО – 82,2% против 15,4% и 58,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения. Различия между показателями КРО статистически достоверны ($p < 0,05$).

Медиана ВБП у пациенток, получивших лечение эрибулином в 1–3-й линии, составила 5,07 мес (95% ДИ 4,38–5,38) против 4,27 мес (95% ДИ 3,68–4,91) – у пациенток, получивших терапию препаратом в 4 и более поздних линиях. Различия между показателями ВБП при раннем и позднем назначении эрибулина статистически достоверны ($p = 0,033$); рис. 6.

Различия были нами выявлены и при анализе ВБП в зависимости от линии терапии и биологического подтипа опухоли. Так, в группе люминальных карцином наилучшие показатели ВБП (6,0 мес) имели пациентки, получившие эрибулин в 1 и 2-й линии лечения. Начиная с 3-й линии терапии отмечено снижение показателей ВБП с 4,8 до 3,9 мес у больных, получавших эрибулин в 6-й линии. Мак-

Рис. 4. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии назначения препарата.
Fig. 4. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC, depending on the line of the drug prescription.

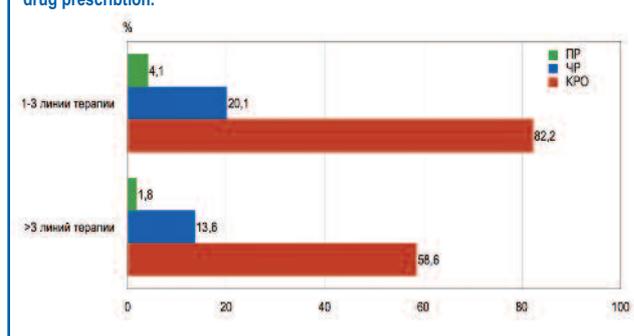


Таблица 4. Нежелательные явления на терапии эрибулином (n=381)
Table 4. Adverse effects of eribulin therapy (n=381)

Нежелательное явление	абс.	%
Анемия	28	7,3
Нейтропения 1–2-й степени	75	19,7
Нейтропения 3–4-й степени	51	13,4
Тромбоцитопения 1–2-й степени	20	5,2
Тромбоцитопения 3–4-й степени	32	8,4
Периферическая нейропатия 1–2-й степени	23	6
Периферическая нейропатия 3–4-й степени	10	2,6

симальные показатели выживаемости (5,7 мес) при ТНРМЖ имели пациентки, получившие эрибулин в 1-й линии лечения; у больных, получивших препарат во 2-й и последующих линиях, отмечены более низкие показатели выживаемости (≤ 4 мес); рис. 7.

Особую категорию больных представляют пациентки старшей возрастной группы, лечение которых требует назначения одновременно эффективных и максимально безопасных лекарственных агентов. В нашем анализе 1/4 больных были в возрасте старше 60 лет (n=133, 24,6%), что позволило выполнить сравнительный анализ эффективности терапии эрибулином в разных возрастных группах. Результаты исследования продемонстрировали одинаковую эффективность препарата, вне зависимости от возраста пациенток. Так, в группе женщин старше 60 лет ЧОО составила 18,8% (у 5 больных наблюдались ПР и у 20 – ЧР). У пациенток моложе 60 лет ЧОО практически не отличалась и составила 21,3% (7 больных с полным ответом и 46 – с ЧР). Медиана ВБП у пациенток моложе 60 лет составила 5,1 мес (95% ДИ 3,95–6,2), у женщин 60 лет и старше – 4,27 мес (95% ДИ 3,64–4,9), различия статистически недостоверны ($p = 0,156$); рис. 8.

Особое внимание было уделено поиску потенциальных маркеров-предикторов «высокой чувствительности» к эрибулину. С этой целью нами была выделена группа пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ (72 случая, 19%), у которых время до прогрессирования составило 8 мес и более. В данной группе были пациентки как с тройным отрицательным раком – 22 (30,6%) случая, так и люминальным HER2-негативным РМЖ – 50 (69,4%) пациенток. Уровень объективного ответа в этой группе больных был максимально высоким (n=35, 48,6%), включая 7 случаев полного ответа и 28 случаев ЧР, при этом более чем у 1/2 пациенток данной группы (51,4%) отмечена длительная СЗ. Примечательно, что длительный контроль над болезнью наблюдался вне зависимости от локализации метастазов: при поражении кожи и мягких тканей – у 16 пациенток, плевры – 15, костей – 35, отдаленных лимфоузлов – 24, при поражении легких – 31, печени – 32 и даже головного мозга – у 7 пациенток. Больше 1/2 пациенток (48 больных, 66,7%) имели висцеральные метастазы. Таким образом, у каждой 5-й пациентки с HER2-отрицательным мРМЖ наблюдается уни-

Рис. 5. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии.
Fig. 5. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC depending on the treatment line.

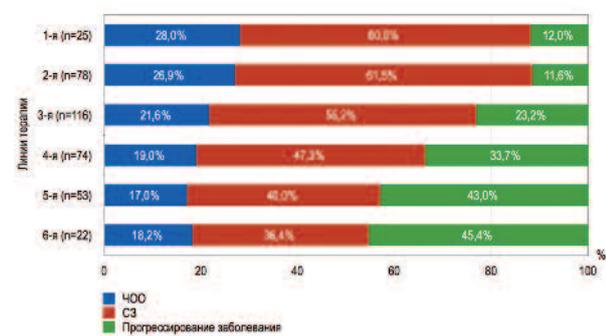


Рис. 7. Показатели ВБП в зависимости от линии терапии и биологического подтипа опухоли.
Fig. 7. PFS rate depending on the line of therapy and tumor biological subtype.

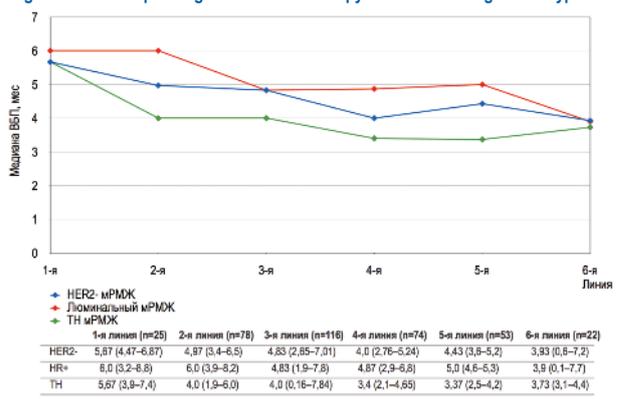


Рис. 6. ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии.
Fig. 6. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on the line of therapy.

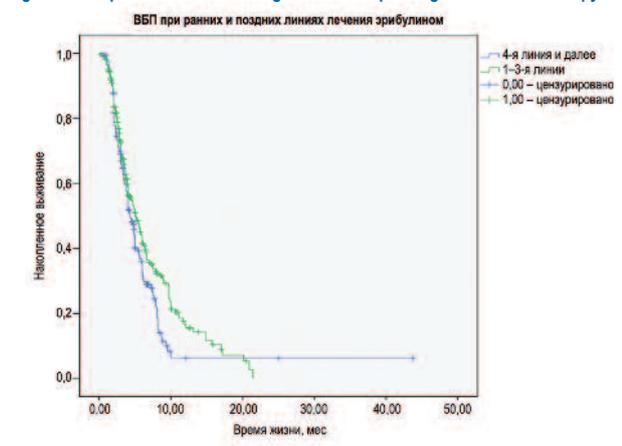
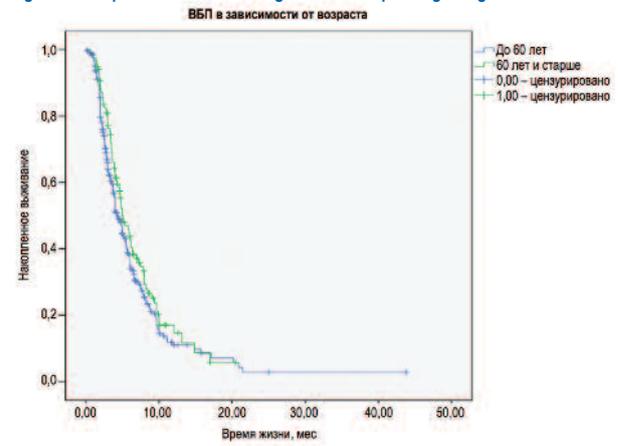


Рис. 8. ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от возраста.
Fig. 8. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on age.



кальный феномен «особой чувствительности» к эрибулину, вне зависимости от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов, что отражается на показателях клинической эффективности лечения и длительном безрецидивном периоде.

Переносимость эрибулина и причины отмены терапии

Безопасность терапии эрибулином была оценена у 381 больной. Число нежелательных явлений было невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у 51 (13,4%) больной, тромбоцитопения 3–4-й степени – у 32 (8,4%), анемия любой степени – у 28 (7,3%). Ни одного случая фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени отмечалась у 23 (6%), 3–4-й степени – у 10 (2,6%) пациенток (табл. 4).

Пятидесяти четырем (14,2%) больным потребовалась редукция дозы препарата в связи с токсичностью, после чего терапия эрибулином продолжалась без выраженных нежелательных явлений.

Обсуждение полученных данных и выводы

мРМЖ – хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого являются продление жизни и сохранение ее качества; среди имеющихся лекарственных агентов для лечения распространенных форм заболевания именно эрибулин имеет желаемое соотношение эффективности и предсказуемого профиля токсичности [1, 4]. Высокая эффективность препарата при разных биологических подтипах РМЖ обусловлена как прямым цитостатическим эффектом эрибулина (блокирование митоза через образо-

вание функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимого подавления фазы роста микротрубочек и блокады клеточного цикла в фазе G2-M), так и наличием у него многонаправленных немитотических механизмов действия (влияния на перфузию опухоли и ремоделирование ее сосудистого русла, реверсию ЭМП и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [8]. Результаты проведенных рандомизированных исследований III фазы (305, 301) подтвердили эффективность эрибулина в лечении больных мРМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны, что и послужило основанием для одобрения препарата для лечения распространенного предлежательного РМЖ в более чем 50 странах мира, включая и Россию [6]. Однако для решения вопроса о назначении эрибулина очень важен клинический опыт использования препарата в рутинной клинической практике у российских больных.

Нами оценены эффективность и безопасность терапии эрибулином у 459 пациенток с распространенным РМЖ, получавших лечение в 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждениях разных регионов России с 2014 по 2018 г. Пациентки получили как минимум 2 курса лечения эрибулином в стандартном режиме (1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла) в соответствии с зарегистрированными показаниями. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. При HER2-отрицательном мРМЖ (381 больная) эрибулин в 1-й линии терапии получили 25 (6,6%) пациенток, во 2-й – 78 (20,5%), в 3-й – 116 (30,4%), в 4-й и более – 162 (42,5%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–61); терапия эрибулином в качестве 2-й и последующих линий получили большинство больных (70%).

Несмотря на предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут в 78 (20,5%) наблюдениях, включая полные регрессии – у 12 (3,2%) пациенток, частичные – 66 (17,3%), СЗ – 201 (52,7%), из них у 75 (19,7%) – длительностью свыше 6 мес. КРО (объективный ответ + стабилизация) составил 73,2%, а ЧКЭ (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – 40,2%. Прогрессирование заболевания отмечено у 102 (26,8%) больных. ЧОО была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с ТНРМЖ: 23,5% vs 15,8%; КРО – 76,9% vs 67,8% соответственно. Прогрессирование заболевания было чаще при ТНРМЖ (32,2%), чем при люминальном подтипе (23,1%). Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВВП составила 4,83 мес (95% ДИ 4,33–5,33 мес), в подгруппе люминального РМЖ – 5,17 мес (95% ДИ 4,4–5,94), ТНРМЖ – 4,0 мес (95% ДИ 3,29–4,72), что полностью согласуется с данными, полученными в рандомизированных исследованиях III фазы [16, 17]. Более того, как было ранее продемонстрировано в международных исследованиях, эффективность эрибулина и у российских больных напрямую зависела от линии лечения: ЧОО при применении эрибулина в 1–3-й линиях составила 24,2%, КРО – 82,2% против 15,4% и 58,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения, $p < 0,05$. Важно, что в популяции российских женщин профиль безопасности терапии эрибулином был предсказуемым; общее число нежелательных явлений было невелико, а их спектр весьма ограничен.

При анализе результатов лечения российских пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ 72 (19%) пациенток ВВП при терапии эрибулином составила 8 мес и более. Подобные данные не были представлены в ранее опубликованных исследованиях. Причем данный феномен «особой чувствительности» к эрибулину был зарегистрирован нами вне зависимости от биологического подтипа опухоли. В данной группе ЧОО со-

ставляла 48,6% (n=35), включая 7 случаев полного ответа и 28 случаев ЧР, при этом более чем у 1/2 пациенток данной группы (51,4%) отмечена длительная СЗ. Примечательно, что длительный контроль над болезнью наблюдался вне зависимости от локализации метастазов: при поражении кожи и мягких тканей – у 16 пациенток, плевры – 15, костей – 35, отдаленных лимфоузлов – 24, легких – 31, печени – 32 и даже головного мозга – у 7 пациенток. Больше 1/2 пациенток (48 больных, 66,7%) имели висцеральные метастазы. Таким образом, у каждой пятой пациентки с HER2-отрицательным мРМЖ наблюдается уникальный феномен «особой чувствительности» к эрибулину, вне зависимости от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов, что отражается на высоких показателях клинической эффективности лечения и длительном безрецидивном периоде. Дальнейшее изучение данного феномена представляется очень интересным для индивидуализации лечения пациенток с мРМЖ в реальной практике и для поиска потенциальных маркеров-предикторов «высокой чувствительности» к эрибулину.

Продемонстрированная эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских пациенток в условиях реальной клинической практики полностью подтверждают результаты проведенных ранее рандомизированных исследований. Сочетание эффективности при различных биологических подтипах опухоли с предсказуемым профилем безопасности делает эрибулин ценной опцией выбора у российских больных с распространенным РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны.

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

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD.Kaprina, VV.Starinskogo, GV.Petrovoi. Moscow: MNI OI im. PA.Gertsena – filial FGBU "NMI TS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).*]
2. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150 (3): 547–57. DOI: 10.1007/s10549-015-3352-0
3. Lebert JM, Lester R, Powell E et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* 2018; 25 (Suppl. 1): S142–S150. DOI: 10.3747/co.25.3954
4. Стенина МБ, Жужова ЛГ, Королева ИА. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018; 8: 113–44. [*Stenina MB, Zbukova LG, Koroleva IA et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2018; 8: 113–44 (in Russian).*]
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Breast* 2017; 31: 244–59.
6. Колядина ИВ, Поддубная ИВ. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная онкология. 2018; 20 (3): 26–9. [*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 (in Russian).*]
7. Инструкция по медицинскому применению препарата ХалавенR (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 29.11.2018). [*Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Khalaven® (RU LP-001782 ot 28.07.2012, s izmeneniiami ot 29.11.2018) (in Russian).*]
8. 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.
9. Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014; 105 (10): 1334–42.
10. Ozawa Y, Okamoto K, Adachi M et al. Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. Presented at: EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 18–21, 2014, Spain, Barcelona.
11. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97–110.
12. Liu X, Fan D. The epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: functional and mechanistic links. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1279–91.
13. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505.
14. Dezs Z, Oestreicher J, Weaver A et al. Gene expression profiling reveals epithelial mesenchymal transition (EMT) genes can selectively differentiate eribulin sensitive breast cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e106131.
15. Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashta T et al. Antitumor and anticancer stem cell activities of eribulin mesylate and antiestrogens in breast cancer cells. *Breast Cancer* 2016; 23: 425–36.
16. 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.
17. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 594–601.
18. Twelves C, Awada A, Cortes J et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer* 2016; 10: 77–84.

19. Pivov X, Seock Ab 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
20. Болотина Л.В., Манзюк Л.В., Горбунова В.А. 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)]
21. Манзюк Л.В., Коваленко Е.И., Горбунова В.А. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (3): 44–54. [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 opukhli*. 2017; 7 (3): 44–54. (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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 – д-р мед. наук, проф. РАН, 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»

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 отд-ния СПбГБУЗ ГКОД

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

Жилыева Лариса Анатольевна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ОБУЗ КОКОД

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

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

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

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

Суслова Ирина Рудольфовна – зав. отд-нием, дневной стационар ГБУЗ ОД №4

Романчук Ольга Викторовна – врач-онколог, ГБУЗ ОД №4

Козлов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии филиала №5 ГБУЗ ДКЦ №1

Рзаев Али-Дзарахмат Салманович – канд. мед. наук, врач-онколог филиала №5 ГБУЗ ДКЦ №1

Марфутов Василий Васильевич – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава»

Андрейшкина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава»

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

Миташок Ирина Степановна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 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

Vera A. Gorbunova – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: veragorbounova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Irina V. Kolyadina – MD, Ph.D, Leading Researcher, Professor in the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Elena I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Researcher in the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila V. Manziuk – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of Outpatient Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena V. Artamonova – MD, Ph.D, Head of the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – MD, Ph.D, Professor of RAS, Deputy Director, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Larisa V. Bolotina – MD, Ph.D, Head of the Department of Chemotherapy, P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center

Tatiana Iu. Semiglazova – MD, Ph.D, Professor, Head of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology

Aleksei G. Manikhas – MD, Ph.D, Head of the Department of Oncosurgery (Mammology) No.1, City Clinical Oncology Dispensary

Natalia A. Raevskaia – Head of the Department of Oncology No.10, City Clinical Oncology Dispensary

Iliia M. Itkin – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Oncology No.10, City Clinical Oncology Dispensary

Dmitrii V. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Day Patient Department No.1, Moscow City Oncology Hospital №62

Larisa A. Zhilyayeva – Head of the Department of Outpatient Chemotherapy, Kursk Regional Clinical Oncology Center

Viktor E. Gol'dberg – MD, Ph.D, Professor, Honored Scientist of the RF, Head of the Department of Chemotherapy Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

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

Dmitrii M. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), High Level Certificate Physician, Head of the Department of Chemotherapy, Regional Oncology Center

Valentina E. Shikina – Head of Day Patient Department, Moscow Regional Oncological Dispensary

Irina R. Suslova – Head of Day Patient Department, Oncologic Dispensary №4

Olga V. Romanchuk – Oncologist, Oncologic Dispensary №4

Dmitrii V. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology the Division No.5, Diagnostic Clinical Center №1

Ali-Dzarakhmat S. Rzaev – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Division No.5, Diagnostic Clinical Center №1

Vasilii V. Marfutov – Oncologist, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Irina I. Andreiashkina – MD, Ph.D, Deputy External Expert-Oncologist of the Department of Health of Moscow, Leading Researcher, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Liubov' I. Vladimirova – MD, Ph.D, Professor, Head of the Department of Antitumor Therapy No.1, Rostov Research Institute of Oncology

Irina S. Mitashok – Head of the Department of Antitumor Therapy No.2, Rostov Research Institute of Oncology

Natalia M. Tikhonovskaia – Chemotherapist of the Department of Antitumor Therapy No.1, Rostov Research Institute of Oncology

Elena V. Karabina – Head of the Department of Antitumor Therapy, Tula Regional Oncologic Dispensary

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

Морозов Дмитрий Александрович – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Прокофьева Елена Павловна – зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ПООД

Крамская Людмила Викторовна – врач-онколог, заведующая 2-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д.Плетнева, онкологический диспансер»

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

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

Овчинникова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ НО НОКОД

Клементьева Татьяна Павловна – врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ НО НОКОД

Хрупало Ольга Владимировна – окружной специалист, филиал №3 ГБУЗ ДКЦ №1

Тювинова Елена Вячеславовна – врач-онколог ГБУЗ ГП №201

Шерстнев Виктор Михайлович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ОД №5

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

Колоколов Джеймс Джексонвич – врач-онколог ГБУЗ ГП №195

Гайсина Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»

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

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)

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

Юдина Инна Викторовна – зав. дневным стационаром БУЗОО КОД

Воротилина Людмила Викторовна – врач-химиотерапевт дневного стационара БУЗОО КОД

Андреева Татьяна Вячеславовна – зав. отд-нием химиотерапии ОГБУЗ СООКД

Туманян Гарник Сасунович – врач-онколог ГБУЗ ПКОД

Козяков Антон Евгеньевич – зав. онкологическим отд-нием №2 ГБУЗ НСО НОКОД

Гильмутдинова Людмила Алексеевна – зав. маммологическим центром КГБУЗ КЦЦО

Осипов Михаил Анатольевич – врач-онколог отд-ния дневного стационара химиотерапии ГБУЗ ЛООД

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

Важенина Алена Александровна – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «МО «Санрайз-Клиник»

Чичканова Ангелина Семеновна – зав. онкологическим отд-нием ФБУЗ ПОМЦ

Владимиров Владимир Иванович – д-р мед. наук, зав. дневным стационаром ГБУЗ СК ПМОД

Иванов Александр Николаевич – врач-онколог АО ЧР РКОД

Белохвостова Анна Сергеевна – врач-онколог МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

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

Тульчина Елена Анатольевна – зав. отд-нием химиотерапии ГАУЗ БООД

Маклашова Светлана Александровна – врач-ординатор отд-ния химиотерапии ГАУЗ БООД

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

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

Тарасова Анна Владимировна – зав. отд-нием химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ СО ТГКБ №5

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

Guzel' Z. Mukhametshina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.1, Republican Clinical Oncology Dispensary

Al'fiia I. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department No.2, Republican Clinical Oncology Dispensary

Sufiia Z. Safina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.3, Republican Clinical Oncology Dispensary

Mikhail V. Shaidorov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Tolyatti City Clinical Hospital №5

Dmitrii A. Morozov – Resident Doctor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena P. Prokof'eva – Head of Day Patient Chemotherapy Department, Penza Regional Oncology Center

Liudmila V. Kramskaia – Oncologist, Head of the Department of Oncology No.2, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, a separate division "Oncological Dispensary"

Tat'iana V. Karandeeva – Oncologist, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, a separate division "Oncological Dispensary"

Irina V. Evstigneeva – Head of the Dispensary Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Elena G. Ovchinnikova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Tat'iana P. Klement'eva – Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Olga V. Khrupalo – District Specialist, the Division No.3, Diagnostic Clinical Center №1

Elena V. Tiuvinova – Oncologist, City Polyclinic №201

Viktor M. Sherstnev – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Oncologic Dispensary №5

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

Dzheims Dz. Kolokolov – Oncologist, City Polyclinic №195

Elena A. Gaisina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, "Medical City"

Natal'ia V. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care

Anton Iu. Povyshev – Chemotherapist, District Clinical Hospital

Inna V. Iudina – Head of Day Patient Department, Clinical Oncologic Dispensary

Liudmila V. Vorotilina – Chemotherapist of Day Patient Department, Clinical Oncologic Dispensary

Tat'iana V. Andreeva – Head of the Department of Chemotherapy, Smolensk Regional Oncological Dispensary

Garnik S. Tumanian – Oncologist, Primorsky Regional Oncology Center

Anton E. Koziakov – Head of the Department of Oncology No.2, Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary

Liudmila A. Gil'mutdinova – Head of the Mammalogy Center, Regional Clinical Center of Oncology

Mikhail A. Osipov – Oncologist of Day Patient Department, Leningrad Regional Oncological Dispensary

Alina S. Shatkhina – Head of the Department of Outpatient Chemotherapy and Day Patient Department, Clinical Oncology Dispensary №1

Alena A. Vazhenina – Cand. Sci. (Med.), General Director Medical Center "Sunrise Clinic"

Angelina S. Chichkanova – Head of the Department of Oncology, Privolzhskii District Medical Center

Vladimir I. Vladimirov – MD, Ph.D, Head of the Day Patient Department, Pyatigorsk Interdistrict Oncologic Dispensary

Aleksandr N. Ivanov – Oncologist, Republican Clinical Oncologic Dispensary

Anna S. Belokhvostova – Oncologist, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Elena M. Cherniakova – Head of Day Patient Department, Republican Oncology Center

Elena A. Tulchina – Head of the Department of Chemotherapy, Bryansk Regional Oncological Center

Svetlana A. Maklashova – Resident Doctor of the Department of Chemotherapy, Bryansk Regional Oncological Center

Oksana N. Shkodenko – Head of the Department of Chemotherapy No.2, Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary

Iuliia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.2, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Anna V. Tarasova – Head of the Department of Chemotherapy No.1, Tolyatti City Clinical Hospital №5

Evgeniia S. Kuz'mina – Oncologist, Head of the Department of Oncology, Salekhard District Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019