

Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики

И.В. Колядина¹⁻³, Н.Р. Абидова⁴, А.А. Акопян⁴, Г.В. Антонова⁵, О.И. Арапова⁵, Э.А. Боброва⁶, Л.В. Болотина⁷, Ч.Х. Валихметова⁸, А.В. Василевская⁹, Л.Ю. Владимировна¹⁰, М.В. Волконский⁴, И.П. Ганьшина², И.Е. Гудкова¹¹, А.С. Дергунов¹², И.В. Евстигнеева¹², В.С. Егуренкова⁶, А.В. Емшанов¹³, Л.Г. Жукова⁶, Е.В. Зуева¹⁴, Е.В. Карабина¹⁵, Д.Д. Колоколов¹⁶, С.В. Кузьмичева⁶, О.А. Кучевская⁵, И.А. Луев⁴, К.С. Майстренко⁵, Е.В. Маркизова⁵, В.В. Марфутов⁶, С.П. Медведев¹⁷, Ю.И. Мерзликина⁶, Т.А. Нерсесова¹⁴, Е.Г. Овчинникова¹⁸, С.А. Орлова¹⁹, Н.Ю. Саманева¹⁰, О.А. Стативко¹⁴, А.Э. Сторожакова¹⁰, Д.Л. Строяковский⁴, А.В. Султанбаев⁸, А.И. Текеева²⁰, Н.В. Фадеева²¹, А.Н. Фёдорова¹⁴, О.М. Шалаева²², И.А. Шангина⁵, О.Н. Широкова²³, А.Р. Шумских²⁴, М.Ж. Якубова⁹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

⁷Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹¹ГБУЗ «Троицкая городская больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Троицк, Россия;

¹²ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹³ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁵ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁷ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия;

¹⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

¹⁹АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

²⁰ООО «Медицинский центр восстановительного лечения», Подольск, Россия;

²¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²²ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

²³ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

²⁴ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Абидова Наталия Руслановна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: Vitt18@yandex.ru

Акопян Аршак Александрович – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: arsh.akopian@gmail.com

Антонова Галина Васильевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: gal-antonova@mail.ru

Арапова Оксана Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: sno7@yandex.ru

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Natalia R. Abidova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: Vitt18@yandex.ru

Arshak A. Akopian – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: arsh.akopian@gmail.com

Galina V. Antonova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: gal-antonova@mail.ru

Oksana I. Arapova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: sno7@yandex.ru

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center.

E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Аннотация

Актуальность. Данные об эффективности отдельных режимов эндокринотерапии и химиотерапии (ХТ) у больных гормонорезистентным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 (CDK4/6i) лимитированы; поиск эффективного режима терапии в данной клинической ситуации является актуальной задачей клинической онкологии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i; сравнить результаты российского исследования и американского наблюдательного исследования EMPOWER.

Материалы и методы. В российское наблюдательное исследование включены 54 больных HR+HER2-негативным мРМЖ, которые получали лечение в 24 онкологических учреждениях (CDK4/6i; после прогрессирования – эрибулином). Медиана возраста больных составила 56 лет; 75,9% пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1% – первично-диссеминированный РМЖ; прогрессирование на CDK4/6i в первые 6 мес терапии имели 51,9% больных, в срок от 6 до 38 мес – 48,1%; висцеральные метастазы (МТС) имели 89,1% (МТС в печень – 65,5%, МТС в легкие – 52,8%), МТС в головной мозг – 7,5% больных. Предшествующая эрибулину ХТ включала антрациклины и таксаны – в 94,4% случаев. Оценена эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i, в том числе и в различных подгруппах, включая возраст, сайты метастазирования, полученное ранее лечение.

Результаты. Эрибулин назначался в стандартном режиме 1,4 мг/м² в 1 и 8-й дни, интервал между курсами – 21 день, число проведенных курсов ХТ эрибулином составило от 1 до 44, медиана – 8, среднее число – 10,5. При медиане наблюдения за больными 11,5 мес (от 3 до 36 мес) 30 (55,6%) пациенток продолжают терапию эрибулином в настоящее время, у 24 больных терапия отменена, причем в 22 (40,7%) случаях вследствие прогрессирования, у 2 (3,7%) – из-за непереносимой токсичности. Максимальный ответ на терапию эрибулином включал частичный ответ (в 11 случаях, 24,4%), стабилизацию заболевания (в 30 случаях, 66,7%) и прогрессирование – у 4 (8,9%) больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на терапии эрибулином составила 10,0 мес; 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя ВБП составила соответственно 79,5, 44,8 и 26,5%. Терапия эрибулином была равноэффективна в различных подгруппах ($p > 0,05$) и не зависела от возраста больных, полученного ранее лечения, наличия висцеральных МТС и поражения печени. Лучший ответ на ХТ эрибулином отмечен при МТС в легкие: медиана ВБП 24 мес vs 9,1 мес; $p = 0,056$. Профиль безопасности был благоприятным; нежелательные явления отмечены у 34,5% больных, что потребовало коррекции дозы в 18,5% случаев. При медиане наблюдения 11,5 мес 92,6% больных остаются живы.

Заключение. Эрибулин продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при гормонорезистентном HER2-негативном мРМЖ, у больных с прогрессированием на CDK4/6i.

Ключевые слова: HR+HER2-негативный мРМЖ, CDK4/6, комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6, гормонорезистентность, эрибулин, эффективность химиотерапии эрибулином, безопасность химиотерапии эрибулином, висцеральные метастазы, метастазы в легкие

Для цитирования: Колядина И.В., Абидова Н.Р., Акопян А.А., Антонова Г.В., Арапова О.И., Боброва Э.А., Болотина Л.В., Валиахметова Ч.Х., Василевская А.В., Владимирова Л.Ю., Волконский М.В., Ганьшина И.П., Гудкова И.Е., Дергунов А.С., Евстигнеева И.В., Егуренкова В.С., Емшанов А.В., Жукова Л.Г., Зуева Е.В., Карабина Е.В., Колоколов Д.Д., Кузьмичева С.В., Луев И.А., Майстренко К.С., Маркизова Е.В., Марфутов В.В., Медведев С.П., Мерзликина Ю.И., Нерсесова Т.А., Овчинникова Е.Г., Орлова С.А., Саманева Н.Ю., Статико О.А., Строяковский Д.Л., Султанбаев А.В., Текеева А.И., Фадеева Н.В., Фёдоров А.Н., Шалаева О.М., Шангина И.А., Широкова О.Н., Шумских А.Р., Якубова М.Ж. Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 68–76.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769

Валиахметова Чулпан Хусеновна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКОД. E-mail: chvali@bk.ru

Василевская Анна Вячеславовна – зав. отд-нием химиотерапии №9 ГБУЗ МО МООД. E-mail: annavasilevs@rambler.ru

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: lubovurievna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044

Волконский Михаил Викторович – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Гудкова Ирина Евгеньевна – зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ТГБ. E-mail: i.gudkova@list.ru

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием стационара дневного пребывания ГБУЗ ТОКОД. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Евстигнеева Ирина Владимировна – зав. поликлиническим отд-нием ГБУЗ ТОКОД. E-mail: irevst@yandex.ru

Егуренкова Виктория Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: DRAGON2699@yandex.ru

Емшанов Алексей Вячеславович – врач-онколог ГБУ РО ОД. E-mail: emshanov.alesha@yandex.ru

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Зуева Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ГКЮБ №1. E-mail: elena.zueva@yahoo.com

Карабина Елена Владимировна – врач-онколог ГУЗ ТООД. E-mail: kev-251@yandex.ru

Колоколов Джеймс Джеконович – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: jamesstep@mail.ru

Кузьмичева Светлана Викторовна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr-kuzmicheva@yandex.ru

Chulpan Kh. Valiakhmetova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: chvali@bk.ru

Anna V. Vasilevskaya – Department Head, Moscow Regional Oncological Dispensary. E-mail: annavasilevs@rambler.ru

Lyubov Yu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lubovurievna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044

Mikhail V. Volkonskiy – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Irina E. Gudkova – Department Head, Troitsk City Hospital. E-mail: i.gudkova@list.ru

Alexandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Irina V. Evstigneeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: irevst@yandex.ru

Viktoria S. Egurenkova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: DRAGON2699@yandex.ru

Aleksei V. Emshanov – oncologist, Oncology Center. E-mail: emshanov.alesha@yandex.ru

Lyudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Elena V. Zueva – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: elena.zueva@yahoo.com

Elena V. Karabina – oncologist, Tula Regional Oncological Dispensary. E-mail: kev-251@yandex.ru

James J. Kolokolov – oncologist, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: jamesstep@mail.ru

Svetlana V. Kuzmicheva – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: dr-kuzmicheva@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice

Irina V. Kolyadina¹⁻³, Natalia R. Abidova⁴, Arshak A. Akopyan⁴, Galina V. Antonova⁵, Oksana I. Arapova⁵, Elvira A. Bobrova⁶, Larisa V. Bolotina⁷, Chulpan Kh. Valiakhmetova⁸, Anna V. Vasilevskaya⁹, Lyubov Yu. Vladimirova¹⁰, Mikhail V. Volkonskiy⁴, Inna P. Ganshina², Irina E. Gudkova¹¹, Alexandr S. Dergunov¹², Irina V. Evstigneeva¹², Viktoria S. Egurenkova⁶, Aleksei V. Emsharov¹³, Lyudmila G. Zhukova⁶, Elena V. Zueva¹⁴, Elena V. Karabina¹⁵, James J. Kolokolov¹⁶, Svetlana V. Kuzmicheva⁶, Olesya A. Kuchevskaya⁵, Ivan A. Luev⁴, Ksenia S. Maistrenko⁵, Elena V. Markizova⁵, Vasily V. Marfutov⁶, Sergey P. Medvedev¹⁷, Yulia I. Merzlikina⁶, Tatyana A. Nersesova¹⁴, Elena G. Ovchinnikova¹⁸, Svetlana A. Orlova¹⁹, Natalia Yu. Samaneva¹⁰, Olesya A. Stativko¹⁴, Anna E. Storozhakova¹⁰, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Alexander V. Sultanbaev⁸, Asiat I. Tekeeva²⁰, Natalia V. Fadeeva²¹, Alina N. Fedorova¹⁴, Oksana M. Shalaeva²², Irina A. Shangina⁵, Oksana N. Shirokova²³, Alisa R. Shumskikh²⁴, Mariam Zh. Yakubova⁹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁵City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

⁶Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;

⁷Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁸Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁹Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;

¹⁰National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹¹Troitsk City Hospital, Troitsk, Russia;

¹²Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

¹³Oncology Center, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁴City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia;

¹⁵Tula Regional Oncological Dispensary, Tula, Russia;

¹⁶Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹⁷Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

¹⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁹Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

²⁰Medical Center for Rehabilitation, Podolsk, Russia;

²¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²²Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

²³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Sverdlovsk, Russia;

²⁴Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia

Кучевская Олеся Александровна – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: Olesya.kuchevskaya@mail.ru

Лув Иван Андреевич – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: torleyf@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7694-0862

Майстренко Ксения Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: ksenimay94@gmail.com

Маркизова Елена Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: marklenav@gmail.com

Марфутов Василий Васильевич – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава». E-mail: v.marfutov@mknc.ru

Медведев Сергей Петрович – врач-онколог ФГАУ ЛРЦ. E-mail: feelyou2017@mail.ru

Мерзликina Юлия Игоревна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава». E-mail: anoma-lia@mail.ru

Нерсесова Татьяна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Овчинникова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ГБУЗ НО НОКОД. E-mail: ego52@bk.ru

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой терапии АУ РКООД. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Саманева Наталья Юрьевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012

Olesya A. Kuchevskaya – Department Head, City Clinical Hospital №40.

E-mail: Olesya.kuchevskaya@mail.ru

Ivan A. Luev – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: torleyf@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7694-0862

Ksenia S. Maistrenko – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: ksenimay94@gmail.com

Elena V. Markizova – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: marklenav@gmail.com

Vasily V. Marfutov – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: v.marfutov@mknc.ru

Sergey P. Medvedev – oncologist, Treatment and Rehabilitation Center. E-mail: feelyou2017@mail.ru

Yulia I. Merzlikina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: anoma-lia@mail.ru

Tatyana A. Nersesova – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Elena G. Ovchinnikova – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: ego52@bk.ru

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Natalia Yu. Samaneva – oncologist, National Medical Research Center of Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012

Abstract

Relevance. Data on the efficacy of endocrine and chemotherapy regimens in patients with hormone-resistant metastatic breast cancer (mBC) after progression with CDK4/6 inhibitors are limited; the search for an effective therapy regimen in this clinical situation is an urgent task of clinical oncology.

Aim. Evaluate the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- mBC after progression with CDK4/6 inhibitors; compare the results of the Russian study and the EMPOWER observational study in the USA.

Materials and methods. The Russian observational study included 54 patients (pts) with HR+/HER2- mBC, who were treated with eribulin after CDK4/6 inhibitors in 24 Russian Cancer hospitals. The median age of pts was 56 years; 75.9% of them had recurrent BC, 24.1% – de novo BC stage IV; 51.9% of pts had progression with CDK4/6 inhibitors in the first 6 months of therapy (primary endocrine resistance); 48.1% of patients had progression in the period from 6 to 38 months; 89.1% had visceral site of metastases (liver MTS – 65.5%, lung MTS – 52.8%, brain MTS in 7.5%). Eribulin was used after anthracyclines and taxanes in 94.4% of cases. The efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- mBC after progression with CDK4/6 inhibitors was studied, as well as subgroup analysis according to age, sites of metastasis, and previously treatment options.

Results. Eribulin was prescribed in the standard regimen of 1.4 mg/m² on days 1 and 8, the interval between cycles was 21 days, the number cycles of chemotherapy was 1–44 (median – 8, the mean number of cycles – 10.5). With a median follow-up of 11.5 months (from 3 to 36 months), 30 patients (55.6%) continue therapy with eribulin at present; therapy was cancelled in 24 patients due to progression in 22 (40.7%) cases, and due to intolerable toxicity in 2 (3.7%) patients. The maximum response to eribulin therapy included partial response (in 11 cases, 24.4%), stable disease (in 30 cases, 66.7%) and progression in 4 (8.9%) patients. Median PFS with eribulin therapy was 10.0 months; the 6-month, 1-year, and 2-year PFS were 79.5%, 44.8% and 26.5%, respectively. Eribulin therapy was equally effective in different subgroups ($p>0.05$) and did not depend on the age of patients, the previously received treatment, the presence of visceral MTS and liver damage. The best response to chemotherapy with eribulin was observed in lung metastases: median PFS 24 months vs 9.1 months, $p=0.056$. The safety profile was favorable; adverse events were registered in 34.5% of patients, which required dose adjustment in 18.5% of cases. With a median follow-up of 11.5 months, 92.6% of patients remain alive.

Conclusion. Eribulin has demonstrated high efficacy and favorable safety profile in hormone-resistant HER2- mBC in patients with progression when receiving CDK4/6 inhibitor.

Keywords: HR+/HER2- metastatic breast cancer, CDK4/6, combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors, hormone resistance, eribulin, eribulin chemotherapy efficacy, eribulin chemotherapy safety, visceral metastases, lung metastases

For citation: Kolyadina IV, Abidova NR, Akopyan AA, Antonova GV, Arapova OI, Bobrova EA, Bolotina LV, Valiakhmetova ChKh, Vasilevskaya AV, Vladimirova LYu, Volkonskiy MV, Ganshina IP, Gudkova IE, Dergunov AS, Evstigneeva IV, Egurenkova VS, Emshyanov AV, Zhukova LG, Zueva EV, Karabina EV, Kolokolov JJ, Kuzmicheva SV, Kuchevskaya OA, Luev IA, Maistrenko KS, Markizova EV, Marfutov VV, Medvedev SP, Merzlikina Yul, Nersesova TA, Ovchinnikova EG, Orlova SA, Samaneva NYu, Stativko OA, Storozhakova AE, Stroyakovskiy DL, Sultanbaev AV, Tekeeva AI, Fadeeva NV, Fedorova AN, Shalaeva OM, Shangina IA, Shirokova ON, Shumskikh AR, Yakubova MZh. Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 68–76. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769

Рак молочной железы (PMЖ) является актуальной женской онкопатологией во всем мире; неуклонный рост заболеваемости и стабильно высокие показатели смертности обеспечивают постоянный поиск новых эффективных режимов терапии данного заболевания. Несмотря на программы ранней диагностики и современное комплексное лечение, около 25–30% пациентов с ранними стадиями в дальнейшем имеют прогрессирование заболевания; кроме того, доля пер-

вично-диссеминированного PMЖ IV стадии остается весьма высокой, как в мире (5–10%), так и в российской популяции женщин (7,5%) [1–3].

Доминирующим вариантом заболевания в структуре ранних и распространенных стадий является люминальный (HR+) HER2-негативный подтип опухоли, для которого мультилинейная смена режимов эндокринотерапии (ЭТ) является приоритетной лечебной стратегией [3–6]. Исследова-

Стативко Олеся Алексеевна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: olesya_stativko@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии».

E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: d.strojakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Текеева Асият Иссаевна – врач-онколог ООО «Медицинский центр восстановительного лечения». E-mail: tekeevaai@mail.ru

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области. E-mail: 89048082445@mail.ru

Федорова Алина Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: fedorova_an89@mail.ru

Шалаева Оксана Михайловна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №2, врач-онколог высшей категории ГБУЗ ПК ПКОД. E-mail: o.schalaeva@gmail.com

Шангина Ирина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №40, Центр амбулаторной онкологической помощи. E-mail: shanginairina@mail.ru

Широкова Оксана Николаевна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1, врач-онколог ГБУЗ СО СООД. E-mail: ons80@list.ru

Шумских Алиса Рауфовна – врач-онколог ГБУЗ ООКОД. E-mail: a.tsugyleva@mail.ru

Якубова Мариам Жафяровна – врач-онколог ГБУЗ МО МООД. E-mail: yak9090@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0417-7028

Olesya A. Stativko – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1.

E-mail: olesya_stativko@mail.ru

Anna E. Storozhakova – oncologist, National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62.

E-mail: d.strojakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary.

E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Asiat I. Tekeeva – oncologist, Medical Center for Rehabilitation. E-mail: tekeevaai@mail.ru

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru

Alina N. Fedorova – oncologist, City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: fedorova_an89@mail.ru

Oksana M. Shalaeva – Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary.

E-mail: o.schalaeva@gmail.com

Irina A. Shangina – oncologist, City Clinical Hospital №40. E-mail: shanginairina@mail.ru

Oksana N. Shirokova – Department Head, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary.

E-mail: ons80@list.ru

Alisa R. Shumskikh – oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary.

E-mail: a.tsugyleva@mail.ru

Mariam Zh. Yakubova – oncologist, Moscow Regional Oncological Dispensary.

E-mail: yak9090@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0417-7028

ния последних лет показали равную эффективность ЭТ и химиотерапии (ХТ) в качестве иницирующего лечения HR+HER2-метастатического РМЖ (мРМЖ), как в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ), но при этом более благоприятный профиль безопасности ЭТ по сравнению с цитостатическими режимами [7]. Появление класса ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) привело к выделению приоритетных режимов 1 и 2-й линий терапии; комбинированная ЭТ с CDK4/6i (палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом) доказала свое значимое преимущество в увеличении ВБП, ОВ, контроле над болезнью и улучшении качества жизни больных HR+HER2-негативным мРМЖ [8–11]. Однако, несмотря на высокую эффективность, уже в 1-й год комбинированной ЭТ у каждой 5-й больной отмечены прогрессирование заболевания и выбор дальнейшей лечебной стратегии: продолжить ЭТ (и какую именно) или начать ХТ (и какими цитостатиками) – становится весьма нетривиальной задачей в клинической онкологии [12–16].

Среди противоопухолевых препаратов, эффективных при HER2-негативном мРМЖ, особо выделяется эрибулин, не обладающий перекрестной резистентностью с другими цитостатиками и эффективно работающий после прогрессирования на антрациклинах и таксанах [17–19]. Эффективность эрибулина в поздних линиях лечения РМЖ позволила предположить у препарата терапевтический потенциал и в отношении предлеченного CDK4/6i HR+HER2-негативного мРМЖ.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ, предлеченных CDK4/6i в условиях реальной российской практики.

Материалы и методы

Представлены результаты объединенного российского опыта по оценке эффективности и безопасности ХТ эрибулином у 54 женщин с предлеченным CDK4/6i HR+HER2-негативным мРМЖ; исследование является наблюдательным и включает данные о пациентках из 24 онкологических учреждений Российской Федерации. Возраст больных составил 29–79 лет (медиана – 56 лет); диагноз HR+HER2-негативного рака был верифицирован (по данным биопсии первичной опухоли ± отдаленных метастазов – МТС) во всех случаях; 75,9% пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1% – первично-диссеминированный РМЖ.

Все больные по поводу мРМЖ получали комбинированную ЭТ с CDK4/6i (палбоциклибом – 75,9%, рибоциклибом – 22,2%, обоими CDK4/6i – 1,9%), в качестве эндокринного партнера использованы ингибиторы ароматазы (51,9%) или фулвестрант (48,1%). Преобладали ранние линии назначения CDK4/6i: 1-я – у 50% пациенток, 2-я – у 35,2%, 3-я и последующие линии были всего у 14,8% больных. Продолжительность ответа на терапию CDK4/6i составила от 2 до 38 мес (среднее время ответа – 9,1 мес); прогрессирование на комбинированной ЭТ наступило у 51,9% больных в течение первых 6 мес терапии и в 48,1% случаев в срок от 6 до 38 мес от начала терапии CDK4/6i. Предшествующая эрибулину ХТ (включая ранние стадии РМЖ) включала антрациклины и таксаны – у 94,4% больных, только таксаны – в 5,6% случаев. Клиническая характеристика пациенток и полученного лечения наглядно представлена в табл. 1.

На момент начала ХТ эрибулином висцеральные МТС были выявлены у большинства пациенток (49 из 54; 89,1%), причем у 36 (65,5%) больных отмечены МТС в печень, а у 28 (52,8%) – в легкие, у 4 (7,5%) – поражение головного мозга. Опухолевое поражение скелета диагностировано у 42 (79,2%) больных, а МТС в кожу и мягкие ткани – у 10 (18,9%); рис. 1. Среди редких сайтов метастазирования следует отметить опухолевое поражение перикарда – у 2 больных, МТС в селезенку, надпочечник и стенку кишки – по 1 случаю. У большинства больных (73,1%) диагностировано поражение трех зон и более.

Эрибулин пациентки получали после CDK4/6i в соответствии с зарегистрированными в России показаниями: в каче-

Рис. 1. Основные сайты метастазирования у больных HR+HER2- мРМЖ на начало терапии эрибулином.

Fig. 1. The main sites of metastasis in patients with HR+/HER2- mBC at the start of eribulin therapy.

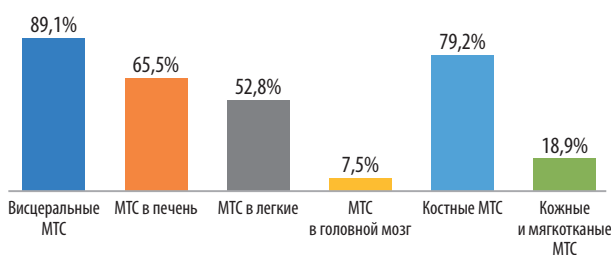


Рис. 2. ВБП у больных рецидивирующим и de novo мРМЖ IV стадии (p=0,389).

Fig. 2. PFS according to recurrent and de novo stage IV mBC (p=0.389).

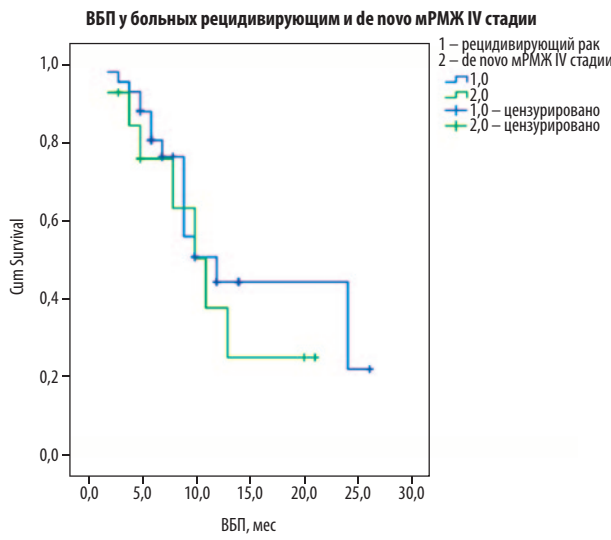
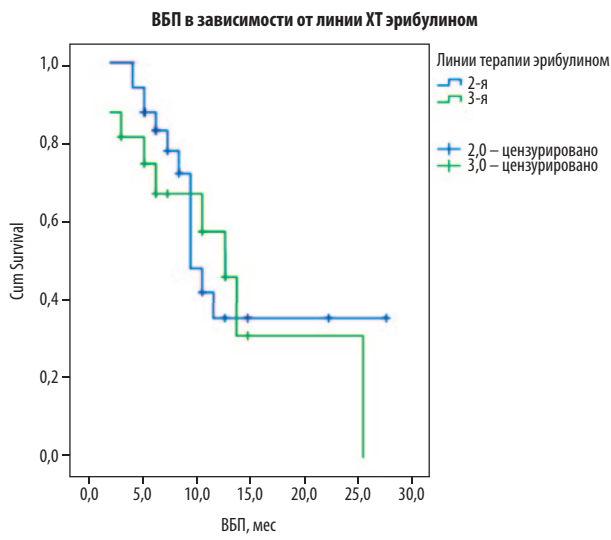


Рис. 3. ВБП в зависимости от линии ХТ эрибулином (p=0,567).

Fig. 3. PFS according to line of eribulin chemotherapy (p=0.567).



стве 2-й и последующих линий ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов, включая ХТ по поводу ранних стадий. Изучены эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных HR+HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6i; статистическая обработка материала проводилась с использованием международной статистической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$, выживаемость рассчитывалась методом Каплана-Мейера.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток и предшествующей эрибулину терапии
Table 1. Clinical characteristics of patients and the therapy prior to eribulin

Клинические характеристики	Число больных	
	абс.	%
Возраст больных, лет		
Медиана (разброс)	56 (27–79)	
До 40	5	9,3
40–50	12	22,2
50–60	22	40,7
Старше 60	15	27,8
Стадия РМЖ		
Рецидивирующий	41	75,9
De novo IV стадии	13	24,1
Стадия РМЖ на момент первичного лечения		
I	9	16,7
IIA	8	14,8
IIВ	13	24,1
IIIA	2	3,7
IIIB	15	27,8
IIIC	7	13,0
Гистологический тип РМЖ		
Инвазивный протоковый	29	53,7
Инвазивный дольковый	6	11,1
Другой	19	35,2
Предшествующая терапия CDK4/6i		
Палбоциклиб	41	75,9
Рибоциклиб	12	22,2
Оба препарата	1	1,9
Эндокринный партнер к CDK4/6i		
Ингибиторы ароматазы	28	51,9
Фулвестрант	26	48,1
Линия назначения CDK4/6i		
1-я	27	50,0
2-я	19	35,2
≥3-я	8	14,8
Продолжительность ответа на терапию CDK4/6i		
Среднее время ответа на терапию (разброс)	9,1 мес (2–38)	
Прогрессирование в первые 6 мес	28	51,9
Прогрессирование в срок от 6 до 38 мес	26	48,1
ХТ (включая ранние стадии РМЖ)		
Антрациклины + таксаны	51	94,4
Только таксаны	3	5,6

Результаты

Анализ эффективности терапии эрибулином

Эрибулин назначался в монотерапии в стандартной дозе – 1,4 мг/м², 1 и 8-й дни, в виде 5-минутной внутривенной инфузии, интервал между введениями – 21 день. В случае развития значимых нежелательных явлений редукция дозы проводилась в 2-ступенчатом режиме: 1-я ступень редукции – до 1,1 мг/м² (потребовалась 9 больным, 16,7%), 1 и 8-й дни; 2-я ступень редукции – до дозы 0,7 мг/м² в 1 и 8-й дни (потребовалась в 1 случае, 1,9%); табл. 2.

У большинства пациенток (49 из 54; 90,7%) эрибулин применялся в начальных линиях терапии HR+HER2-негативного мРМЖ: во 2-й линии – у 33 (61,1%) больных, в 3-й линии – у 16 (29,6%). В поздних линиях (4 и 5-й) эрибулин назначался крайне редко – всего у 7,4 и 1,9% пациенток соответственно. Число проведенных курсов ХТ эрибулином составило от 1 до 44, медиана – 8, среднее число – 10,5.

При медиане наблюдения за больными 11,5 мес (от 3 до 36 мес) 30 (55,6%) пациенток продолжают терапию эрибулином, у 24 больных терапия отменена, причем в 22 (40,7%) случаях вследствие прогрессирования, у 2 (3,7%) – из-за непереносимой токсичности.

Максимальный ответ на терапию эрибулином (оценен у 45 больных) включал частичный ответ (в 11 случаях, 24,4%), стабилизацию заболевания (в 30 случаях, 66,7%) и прогрессирование – у 4 (8,9%) больных; см. табл. 2. Оценка эффективности лечения у 9 больных не проводилась в связи с небольшим периодом прослеженности (от 1 до 5 мес от начала лечения).

Данные о терапии эрибулином и ее результатах наглядно представлены в табл. 2.

Выживаемость больных оценена при медиане наблюдения 11,5 мес. Медиана ВВП на терапии эрибулином составила 10,0 мес; 3-, 6-месячная, 1- и 2-летняя ВВП составила соответственно 94,4, 79,5, 44,8% и 26,5%. Следует отметить, что эффективность терапии эрибулином не зависела от таких клинических факторов, как возраст больных, $p=0,305$; полученный ранее CDK4/6i (палбоциклиб/рибоциклиб), $p=0,642$; эндокринный партнер к CDK4/6i (ингибиторы ароматазы/фулвестрант), $p=0,804$; линия назначения CDK4/6i ($p=0,593$). Кроме того, показатели ВВП были высоки и идентичны у больных рецидивирующим и de novo мРМЖ IV стадии ($p=0,389$); рис. 2; при использовании эрибулина во 2 и 3-й линиях ХТ ($p=0,567$); рис. 3.

Таблица 2. ХТ эрибулином у больных CDK4/6i-предлеченным HR+HER2- мРМЖ: основные показатели и оценка эффективности
Table 2. Eribulin chemotherapy in patients with CDK4/6i-pretreated HR+/HER2- mBC: main indicators and efficacy assessment

Основные характеристики	Число больных	
	абс.	%
Число курсов эрибулина		
Разброс	1–44	
Медиана	8	
Среднее число	10,5	
Линия ХТ эрибулином		
2-я	33	61,1
3-я	16	29,6
4-я	4	7,4
5-я	1	1,9
Редукция дозы эрибулина, мг/м²		
Нет	45	83,3
До 1,1	9	16,7
До 0,7	1	1,9
Статус терапии при медиане наблюдения 11,5 мес		
Терапия продолжается	30	55,6
Терапия прекращена из-за прогрессирования	22	40,7
Терапия прекращена из-за токсичности	2	3,7
Максимальный ответ на терапию эрибулином		
Частичный ответ	11	24,4
Стабилизация	30	66,7
Прогрессирование	4	8,9

Терапия эрибулином была равноэффективна при различных сайтах метастазирования. Так, медиана ВВП при МТС в печень или их отсутствии составила 10 мес vs 11,8 мес, $p=0,663$ (рис. 4); при МТС в кости/их отсутствии – 11 мес vs 9,0 мес, $p=0,726$ (рис. 5); при кожных и мягкотканых МТС/их отсутствии – 9 мес vs 11 мес, $p=0,476$ (рис. 6).

Лучшие показатели эффективности терапии эрибулином отмечены у больных с поражением легких: наличие МТС в легких ассоциировалось с высокой чувствительностью к эрибулину и лучшими показателями медианы ВВП, данные различия близки к статистически значимым (24 мес vs 9,1 мес, $p=0,056$); рис. 7.

При медиане наблюдения 11,5 мес погибли от прогрессирования заболевания 4 (92,6%) из 54 больных, 50 (92,6%) из 54 пациенток остаются живы и продолжают лечение мРМЖ.

Анализ безопасности терапии эрибулином

Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; нежелательные явления, ассоциированные с терапией эрибулином, отмечены у 19 (34,5%) из 54 больных. Среди нежелательных явлений всех степеней преобладали нейтропения – у 14/54 больных; 25,9%, причем G1 – в 5,5%, G2 – 11,1%, G3 – 9,3%, фебрильная нейтропения отмечена всего в 1 (1,9%) случае. Полинейропатия отмечена у 6 из 54 больных; 11,1%, причем G1 – в 5,5%, G2 – 3,7%, G3 – 1,8% случаев. Анемия и астения были отмечены у 9,3% больных, во всех случаях 1-й степени; алопеция (только 1-й степени) развилась у 2 (3,7%) из 54 больных. Следует отметить, что развитие нежелательных явлений не отражалось на эффективности терапии эрибулином ($p=0,648$); рис. 8.

Развитие нежелательных явлений потребовало редукции дозы у 10 больных; у 9 из 54 пациенток; 16,7% – на 1 уровень, до дозы 1,1 мг/м², а у 1 (1,9%) больной потребовалась редукция дозы до 0,7 мг/м². Важно отметить, что редукция дозы эрибулина также не отразилась на эффективности терапии, показатели ВВП были схожими у больных с полной и редуцированной дозой препарата ($p=0,612$); рис. 9.

Обсуждение

Современные приоритеты в лечении гормоночувствительного HER2-негативного РМЖ очевидны: благодаря высокой противоопухолевой эффективности, доказанному выигрышу

в выживаемости и высоким показателям качества жизни онкологические сообщества рекомендуют CDK4/6i в качестве 1 и 2-й линий терапии при данном варианте заболевания. Несмотря на это, уже в первый год около 20% больных имеют прогрессирование заболевания и далее эта доля только увеличивается [11–16]. Выбор дальнейшей лечебной стратегии становится актуальной и затруднительной задачей ввиду отсутствия убедительных данных по выигрышу в назначении того или иного режима после прогрессирования на CDK4/6i. При неэффективности трех линий эндокринотерапии или при появлении признаков висцерального криза вопрос о назначении ХТ становится очевидным для всех пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ [4–6].

Среди цитостатиков, доказавших эффективность в качестве поздних линий терапии, особо выделяется эрибулин, который сочетает высокую противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности. Уникальность препарата заключается не только в отсутствии перекрестной резистентности к другим цитостатикам и высокой эффективности эрибулина после антрациклинов и таксанов, но и в наличии терапевтического потенциала при различных биологических подтипах заболевания, в том числе и HR+HER2-негативном мРМЖ [17–21].

Результаты представленного нами объединенного наблюдательного исследования показали высокую эффективность эрибулина в российской практике у больных с прогрессированием на CDK4/6i, что перекликается с данными крупного американского наблюдательного исследования EMPower, в котором 395 пациенток с HR+HER2- мРМЖ получали комбинированную ЭТ с CDK4/6i и после прогрессирования на ней – ХТ эрибулином [22]. В группе больных, получивших терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (3-я линия ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов) было 135 пациенток, которые в 92,6% случаев имели висцеральные МТС. Авторы показали высокие показатели эффективности эрибулина в такой непростой клинической ситуации: объективный ответ имели 26,7%, а клиническую эффективность – 54,1% больных, медиана ВВП не была достигнута, а показатели 6-месячной ВВП составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее представленным данным: уровень нейтропии был невысок – 23% (фебрильная нейтропения всего в

Рис. 4. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия МТС в печень ($p=0,663$).
Fig. 4. PFS according to liver metastases ($p=0.663$).

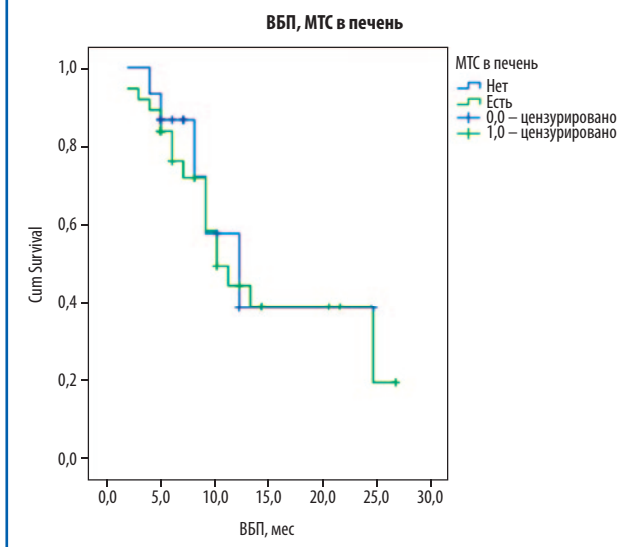


Рис. 7. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия МТС в легкие ($p=0,056$).
Fig. 7. PFS according to lung metastases ($p=0.056$).

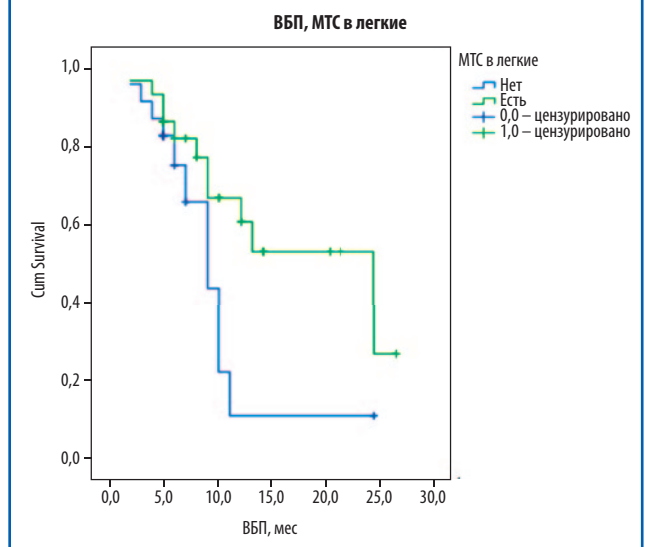


Рис. 5. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия костных МТС ($p=0,726$).
Fig. 5. PFS according to bone metastases ($p=0.726$).

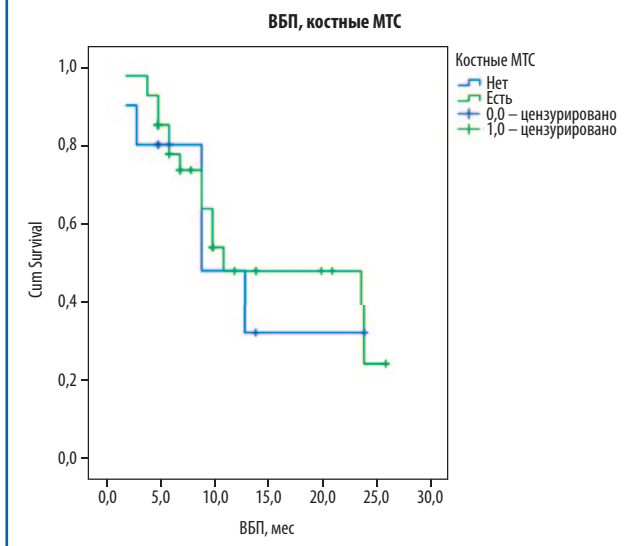


Рис. 8. Влияние развития нежелательных явлений при терапии эрибулином на показатели ВБП ($p=0,648$).
Fig. 8. PFS according to adverse events during eribulin therapy ($p=0.648$).

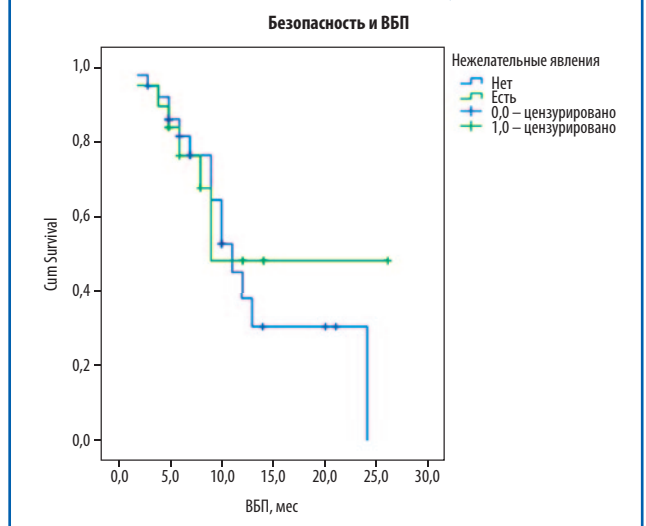


Рис. 6. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия кожных и мягкотканых МТС ($p=0,726$).
Fig. 6. PFS according to skin and soft tissue metastases ($p=0.726$).

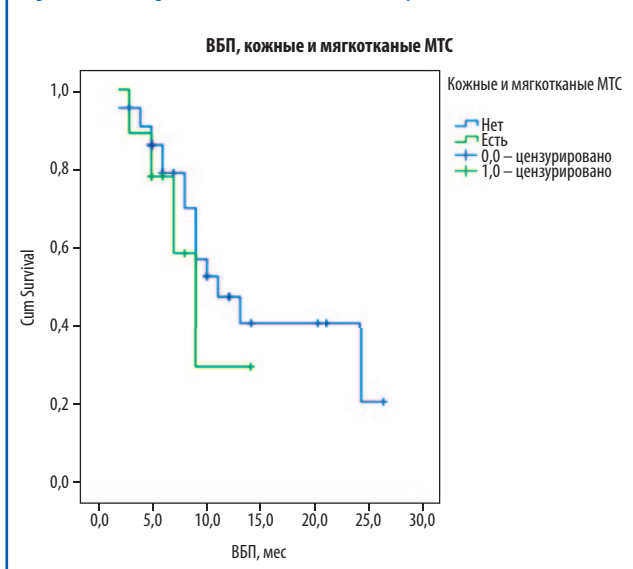
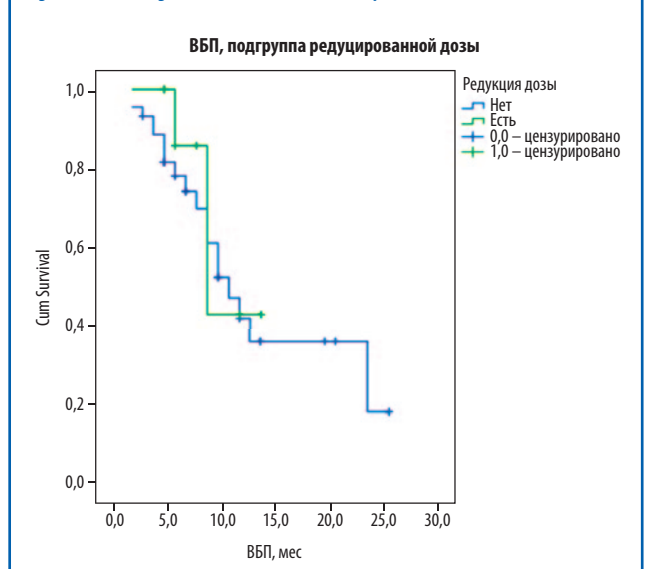


Рис. 9. Влияние редуции дозы эрибулина на показатели ВБП ($p=0,612$).
Fig. 9. PFS according to dose reduction of eribulin ($p=0.612$).



0,7% случаев), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1%, диарея – у 12,6% больных. Следует отметить, что эффективность эрибулина в исследовании EMPower оценена только для 64,4% больных, получивших лечение [22].

По данным объединенного российского анализа, популяция пациенток, получающих эрибулин после CDK4/6i, также характеризовалась наличием неблагоприятных клинических факторов: рецидивирующий РМЖ – 75,9%, прогрессирование в течение первых 6 мес терапии CDK4/6i – 51,9%, висцеральные МТС – 89,1% (МТС в печень – 65,5%, МТС в легкие – 52,8%), МТС в головной мозг – 7,5%. Несмотря на это, назначение эрибулина в качестве ранних линий ХТ (во 2-й линии – у 61,1%, в 3-й линии – у 29,6%), тщательный мониторинг токсичности и грамотная редукция дозы позволили достичь высоких показателей эффективности лечения у российских женщин (частичный ответ – 24,4%, стабилизация – 66,7%). Выживаемость больных оценена при медиане наблюдения 11,5 мес; медиана ВВП составила 10,0 мес; 3-месячная, 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя ВВП составили соответственно 94,4, 79,5, 44,8 и 26,5%. Следует отметить, что эффективность терапии эрибулином не зависела от возраста больных, полученного ранее лечения и большинства сайтов метастазирования. Однако максимальная эффективность терапии эрибулином отмечена у больных с МТС в легкие: в данной подгруппе больных медиана ВВП достигла 24 мес (без МТС в легкие – 9,1 мес, $p=0,056$); поиск факторов, объясняющих такой высокий терапевтический потенциал при легочных МТС, представляется весьма перспективной задачей для практической онкологии.

Профиль безопасности терапии эрибулином у российских больных, получающих эрибулин после CDK4/6i, был благоприятным, что перекликается с результатами рандомизированных исследований и данными анализа EMPower. Нежелательные явления, ассоциированные с терапией эрибулином, были отмечены у 34,5%, в большинстве случаев – 1 и 2-й степени; редукция дозы потребовалась 18,5%. Однако и развитие нежелательных явлений, и редукция дозы не отразились на эффективности терапии эрибулином у российских больных.

Заключение

Первые результаты объединенного российского анализа (так же как и результаты американского наблюдательного исследования EMPower) позволяют надеяться, что эрибулин может стать перспективной терапевтической опцией у больных гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6i.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

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

This publication has been produced with the financial support of Eisay. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Литература/References

- GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian)].
- Hwang KT, Kim J, Jung J, et al. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: A population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1970–9.
- Степина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3s2) [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoy zhelezy. Zlokachestvennye opukholi*. 2019; 9 (3s2) (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163
- NCCN guidelines 1.2021. Available at: <https://education.nccn.org/node/88395>.
- 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Available at: <https://www.eso.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5>.
- Bonotto M, Gerratano L, Di Maio M, et al. *The Breast* 2017; 31: 114–20. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.021
- Messina C, Cattarini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 172 (1): 9–21. DOI: 10.1007/s10549-018-4901-0
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
- Iorfida M, Mazza M, Munzone E, et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancer: Current Perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2020; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240
- Wang L, Gao S, Li D, et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2020; 26 (7): 1439–43. DOI: 10.1111/tbj.13703
- Niu Y, Xu J, Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: current status, resistance, and combination strategies. *J Cancer* 2019; 10 (22): 5504–17. DOI: 10.7150/jca.32628
- Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
- Bardia A, Huvitz SA, DeMichele A, et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330P.
- Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Progression-free survival outcome is independent of objective response in patients with estrogen receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated with Palbociclib Plus Letrozole Compared with Letrozole: analysis from PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
- 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.
- 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.
- Pivot X. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 00: 1–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw203
- Vladimirova L, Tikhonovskaya N, Mitashok I, et al. Efficacy of eribulin in elderly patients with metastatic breast cancer in real clinical practice in Russian Federation. *J Breast* 2019; 48 (Suppl. 2): S.56.
- Горбунова В.А., Колыдина 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 [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 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250
- Mougalian SS, Feinberg BA, Wang E, et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol* 2019; 15 (34): 3935–44.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU