

# Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном диссеминированном раке молочной железы: результаты российского наблюдательного исследования

Е.И. Коваленко<sup>✉1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Е.В. Карабина<sup>2</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>3</sup>, Е.А. Прокофьева<sup>4</sup>, Н.О. Попова<sup>5</sup>, Е.А. Гайсина<sup>6</sup>, И.В. Евстигнеева<sup>7</sup>, М.В. Шайдоров<sup>8</sup>, Л.А. Жилыева<sup>9</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>10</sup>, А.И. Хасанова<sup>11</sup>, Г.З. Мухаметшина<sup>11</sup>, А.Е. Козяков<sup>12</sup>, Л.В. Воротилина<sup>13</sup>, А.Ю. Повышев<sup>14</sup>, Е.И. Симолина<sup>5</sup>, В.В. Марфуттов<sup>3</sup>, Д.В. Козлов<sup>15</sup>, И.Р. Суслова<sup>16</sup>, В.Е. Шикина<sup>17</sup>, Т.В. Карандеева<sup>18</sup>, А.О. Шепель<sup>18</sup>, Л.В. Крамская<sup>18</sup>, Д.А. Осирко<sup>18</sup>, О.С. Фролова<sup>19</sup>

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

<sup>2</sup>ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия;

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

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №60», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

<sup>6</sup>ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», Тольятти, Россия;

<sup>9</sup>ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

<sup>11</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>12</sup>ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия;

<sup>13</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;

<sup>14</sup>БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>15</sup>ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №5, Москва, Россия;

<sup>16</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>17</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>18</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>19</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

✉eikovalenko@mail.ru

## Аннотация

В статье представлен обобщенный опыт 19 российских лечебных учреждений по применению эрибулина в комбинации с трастузумабом в разных линиях лечения HER2+ метастатического рака молочной железы (мРМЖ) в рутинной клинической практике.

**Цель.** Основной целью данного ретроспективного наблюдательного исследования явилась оценка эффективности и переносимости эрибулина и трастузумаба у пациенток с HER2+ мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами.

**Материалы и методы.** В анализ включены 60 пациенток, получивших минимум 2 курса эрибулина в комбинации с трастузумабом. В качестве 1-й линии лечения получили 2 (3,3%) пациентки, 2-й – 14 (23,3%), 3-й – 16 (26,7%), 4-й и более – 28 (46,7%) больных.

**Результаты.** Полные регрессии достигнуты у 2 (3,3%) больных, частичные – 9 (15%), стабилизация заболевания – 33 (55%), стабилизация более 6 мес – 11 (18,3%), прогрессирование выявлено у 16 (26,7%). Частота объективного ответа составила 18,3% во всей группе, контроль роста опухоли – 73,3%, частота клинической эффективности – 36,7%. Частота объективного ответа в группе люминального подтипа РЭ/РП+HER2+ составила 26,9%, контроль роста опухоли – 84,6%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+) – 8,8 и 64,7%, соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось в 2,3 раза чаще – 35,3% против 15,5% в группе люминального подтипа. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 4,95 мес (95% доверительный интервал – ДИ 3,04–8,29 мес), при люминальном подтипе – 6,38 мес (95% ДИ 3,33–8,54 мес), при нелюминальном – 4,44 мес (95% ДИ 2,4–7,96 мес);  $p=0,306$ . Лечение в целом переносимо и удовлетворительно, спектр нежелательных явлений соответствовал профилю токсичности эрибулина.

**Выводы.** Уникальность данного исследования заключается в том, что на большом клиническом материале с позиций реальной клинической практики изучен весьма перспективный режим лечения, не использующийся рутинно в целом ряде стран, подтверждены его эффективность и удовлетворительная переносимость.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эрибулин, эффективность, переносимость.

**Для цитирования:** Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Карабина Е.В. и др. Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном диссеминированном раке молочной железы: результаты российского наблюдательного исследования. Современная Онкология. 2020; 22 (1): 29–35. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200058

# The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: the results of Russian observational study

Elena I. Kovalenko<sup>✉1</sup>, Elena V. Artamonova<sup>1</sup>, Elena V. Karabina<sup>2</sup>, Irina I. Andreiashkina<sup>3</sup>, Ekaterina A. Prokof'eva<sup>4</sup>, Nataliia O. Popova<sup>5</sup>, Elena A. Gaisina<sup>6</sup>, Irina V. Evstigneeva<sup>7</sup>, Mikhail V. Shaidorov<sup>8</sup>, Larisa A. Zhiliaeva<sup>9</sup>, Dmitrii M. Ponomarenko<sup>10</sup>, Alfiia I. Khasanova<sup>11</sup>, Guzel Z. Mukhametshina<sup>11</sup>, Anton E. Koziakov<sup>12</sup>, Liudmila V. Vorotilina<sup>13</sup>, Anton Iu. Povyshev<sup>14</sup>, Elena I. Simolina<sup>5</sup>, Vasili V. Marfutov<sup>3</sup>, Dmitrii V. Kozlov<sup>15</sup>, Irina R. Suslova<sup>16</sup>, Valentina E. Shikina<sup>17</sup>, Tatiana V. Karandeeva<sup>18</sup>, Artem O. Shepel<sup>18</sup>, Liudmila V. Kramskaia<sup>18</sup>, Denis A. Oskirko<sup>18</sup>, Olga S. Frolova<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Tula Regional Oncologic Dispensary, Tula, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Clinic №60, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>6</sup>Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia;

<sup>7</sup>Tver Regional Clinical Oncology Center, Tver, Russia;

<sup>8</sup>Togliatti City Clinical Hospital №5, Togliatti, Russia;

<sup>9</sup>Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia;

<sup>10</sup>Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia;

<sup>11</sup>Republican Clinical Oncology Center, Kazan, Russia;

<sup>12</sup>Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia;

<sup>13</sup>Clinical Oncology Center, Omsk, Russia;

<sup>14</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>15</sup>Diagnostic Clinical Center №1, branch №5, Moscow, Russia;

<sup>16</sup>Oncology Center №4, Moscow, Russia;

<sup>17</sup>Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russia;

<sup>18</sup>Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>19</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia

✉eikovalenko@mail.ru

## Abstract

The article presents the experience of 19 Russian medical institutions on the use of eribulin in combination with trastuzumab in various treatment lines of metastatic HER2+ breast cancer in routine clinical practice.

**Aim.** The main objective of this retrospective observational study was to evaluate the efficacy and tolerability of eribulin and trastuzumab combo in HER2+ breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes. The analysis included 60 patients who received at least 2 cycles of eribulin in combination with trastuzumab. 2 patients (3.3%) received treatment as the 1st line, as the 2nd – 14 (23.3%), as the 3rd – 16 (26.7%), and as the 4th and more – 28 (46.7%).

**Materials and methods.** Complete response was achieved in 2 (3.3%) patients, partial response in 9 (15%), stable disease in 33 (55%), stabilization for more than 6 months in 11 (18.3%), disease progression was detected in 16 (26.7%) patients. The objective response rate was 18.3% in the whole group, the clinical benefit rate – 36.7%.

**Results.** The objective response rate in the group of the luminal subtype (ER/PR+HER2+) was 26.9%, in HER2-overexpressed subtype (ER-PR-HER2+) – 8.8% and 64.7%, respectively, disease progression was recorded 2.3 times more often – 35.3% versus 15.5% in the luminal subtype group. The median progression-free survival in patients with HER2+ breast cancer was 4.95 months (95% confidence interval – CI 3.04–8.29 months), in luminal subtype – 6.38 months (95% CI 3.33–8.54 months), in non-luminal – 4.44 months (95% CI 2.4–7.96 months);  $p=0.306$ . The treatment was well tolerated, the spectrum of adverse events corresponded to the eribulin toxicity profile.

**Conclusions.** The uniqueness of this study lies in the fact that on a large clinical material from the standpoint of real clinical practice, a very promising treatment regimen that is not used routinely in a number of countries has been studied, its effectiveness and satisfactory tolerance have been confirmed.

**Key words:** breast cancer, eribulin, efficacy, tolerance.

**For citation:** Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Karabina E.V. et al. The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: the results of Russian observational study. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (1): 29–35. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200058

Около 15–25% всех случаев рака молочной железы (PMЖ) относятся к HER2-позитивной форме, которая связана с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu. В зависимости от нали-

чия на злокачественных клетках гормональных рецепторов HER2-позитивные опухоли подразделяются на два подтипа: люминальный В с положительными P9+ и/или P11+ и HER2-позитивный (P9-P11-HER2/neu+). При отсутствии специфи-

ческого лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER2, клиническое течение HER2+ РМЖ характеризуется высокой агрессивностью, относительной химио- и гормонорезистентностью и быстро приводит к гибели пациентки [1]. Открытие в 1980-х годах амплификации гена HER2/neu и изучение его прогностической значимости совершили революцию в лечении РМЖ. Добавление моноклонального анти-HER2-антитела трастузумаба к стандартной терапии принципиально изменило прогноз пациенток с HER2-положительным РМЖ и стало основной вехой в лечении этого неблагоприятного подтипа. В первом же рандомизированном исследовании III фазы добавление трастузумаба к режимам химиотерапии (ХТ) 1-й линии при HER2+ метастатическом РМЖ (мРМЖ) достоверно увеличило все оцениваемые показатели, включая время до прогрессирования (ВДП), длительность ответа, а также общую выживаемость (ОВ) [2]. В дальнейшем особенности нежелательных явлений – НЯ (кардиотоксичность при одновременном применении препарата с антрациклинами [3]) и результаты других многочисленных клинических исследований привели к тому, что стандартом 1-й линии лечения HER2+ мРМЖ стал трастузумаб в комбинации с безантрациклиновыми режимами ХТ (в первую очередь с таксанами) [4]. Комбинации с другими цитостатиками, такими как винорелбин, гемцитабин, капецитабин, также показали свою эффективность и удовлетворительную переносимость [5, 6].

Вторым анти-HER2-препаратом, который был включен в повседневную практику, был лапатиниб, пероральный ингибитор киназ HER1 (EGFR) и HER2. Одобрение лапатиниба было основано на данных исследования III фазы, в котором было показано улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе лапатиниба в сочетании с капецитабином против монотерапии капецитабином, хотя улучшения ОВ не отмечено [7]. Пертузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, связывающимся с HER2 на внеклеточном домене II, отличном от домена трастузумаба, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров – HER2/HER3, который активирует несколько внутриклеточных сигнальных каскадов, включая пролиферацию и выживание клеток. В исследовании III фазы CLEOPATRA добавление пертузумаба к комбинации трастузумаба и таксана по сравнению с терапией таксаном и трастузумабом в качестве терапии 1-й линии позволило достичь улучшения не только ВБП, но и ОВ почти на 16 мес с медианой ОВ около 5 лет, что превратило эту комбинацию в самый предпочтительный режим 1-й линии [8]. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) представляет собой конъюгат, состоящий из трастузумаба, ковалентно связанного с производным мейтанзина (DM1), мощным антимикротрубочковым агентом [9]. После селективного связывания с HER2 конъюгат интернализуется в эндоцитарных пузырьках и разлагается в лизосомах, высвобождая цитостатик внутри опухолевых клеток, что приводит к их гибели [10]. T-DM1 значительно улучшил как ВБП, так и ОВ по сравнению с лапатинибом и капецитабином в качестве лечения 2-й линии [11] и в качестве более поздних линий у пациенток с прогрессирующим HER2-положительным РМЖ, ранее получавших трастузумаб [12]. На основании этих результатов в настоящее время T-DM1 является единственным конъюгатом, одобренным для лечения РМЖ, и стандартной терапией 2-й линии. На сегодняшний день не существует стандартного лечения и оптимальной последовательности применения препаратов для пациенток после лечения трастузумабом, пертузумабом и T-DM1. Варианты лечения на этом этапе включают лапатиниб плюс капецитабин, комбинации трастузумаба с другими цитостатиками (такими как винорелбин, капецитабин, гемцитабин), или двойную блокаду – трастузумаба с лапатинибом – без ХТ, или эндокринную терапию в комбинации с трастузумабом и/или лапатинибом у пациенток с люминальным В HER2-положительным РМЖ. На протяжении всего течения болезни должна продолжаться анти-HER2-блокада, что существенно замедляет пролиферацию клеток даже при прогрессировании болезни [13].

Эрибулин – цитостатик с антимикротрубочковым механизмом действия, прочно вошедший в клиническую практику в терапии мРМЖ с 2010 г. в мире, а с 2013 г. – и в России. Его эффективность подтверждена двумя рандомизированными исследованиями III фазы (305, 301) у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. В обоих этих исследованиях, а также в последующих объединенных анализах получено достоверное увеличение ОВ в группе эрибулина против терапии сравнения у пациенток с HER2-негативным и тройным негативным мРМЖ [14–16]. В этих исследованиях не было получено данных об эффективности эрибулина при HER2-положительном РМЖ, так как препарат применялся в монотерапии, а основой лечения этого подтипа является блокада рецепторов HER2. Эффективность комбинации эрибулина с трастузумабом в 1-й линии ХТ HER2-положительного мРМЖ оценена в исследовании II фазы [17]. В исследование включены 52 пациентки, прогрессирующие заболелания у которых наступило в сроки не более 12 мес после окончания нео/адьювантной ХТ. Комбинация продемонстрировала выраженную эффективность: у 96,2% пациенток отмечено уменьшение измеряемых очагов, объективный ответ достигнут в 71,2% наблюдений (полные регрессии – в 5,8%, частичные – в 65,4%). Частота клинической эффективности составила 84,6%, медиана ВБП – 11,6 мес. Комбинация эрибулина и трастузумаба характеризуется приемлемым профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности, что отражено в инструкции по применению эрибулина [18] и может рассматриваться как вариант выбора терапии HER2+ мРМЖ. Эффективность двойной анти-HER2-блокады пертузумабом и трастузумабом с эрибулином в 1-й линии терапии мРМЖ изучена в японском исследовании II фазы у 25 пациенток [19]. Медиана ВБП составила 23,1 мес (95% доверительный интервал – ДИ 14,4–31,8 мес), частота объективного ответа – ЧОО 80,0% (95% ДИ 59,3–93,2%), а частота клинической эффективности – 84,0% (95% ДИ 63,9–95,5%). Комбинация показала приемлемый профиль токсичности и может рассматриваться в качестве эффективной лечебной опции. Таким образом, эрибулин в сочетании с анти-HER2-препаратами продемонстрировал удовлетворительную переносимость и многообещающую эффективность. Несмотря на это, применение данного препарата при HER2+ мРМЖ не является общепринятым и не поддерживается в ряде стран в связи с отсутствием соответствующих показаний в инструкции к применению препарата и одобрения регуляторными органами. В связи с этим для практикующих врачей представляет большой интерес представляемый обобщенный опыт 19 российских лечебных учреждений по применению эрибулина в комбинации с трастузумабом в различных линиях лечения HER2+ мРМЖ в рутинной клинической практике. Основной целью данного ретроспективного наблюдательного исследования явилась оценка эффективности и переносимости эрибулина и трастузумаба у пациенток с HER2+ мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Уникальность этого исследования заключается в том, что на большом клиническом материале с позиций реальной клинической практики изучен весьма перспективный режим лечения, не использующийся рутинно в целом ряде стран, подтверждены его эффективность и удовлетворительная переносимость.

## Материалы и методы

В анализ включались пациентки с распространенным РМЖ, получившие минимум 2 курса эрибулина в комбинации с трастузумабом. Пациентки, не получавшие анти-HER2-терапии, в исследование не включались. Сбор данных проводился с января 2016 по февраль 2018 г. и включил 60 пациенток, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах. Лечащие врачи заполняли на пациенток специальные электронные формы, которые затем сводились в единую электронную базу и анализировались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Все включенные больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, под-



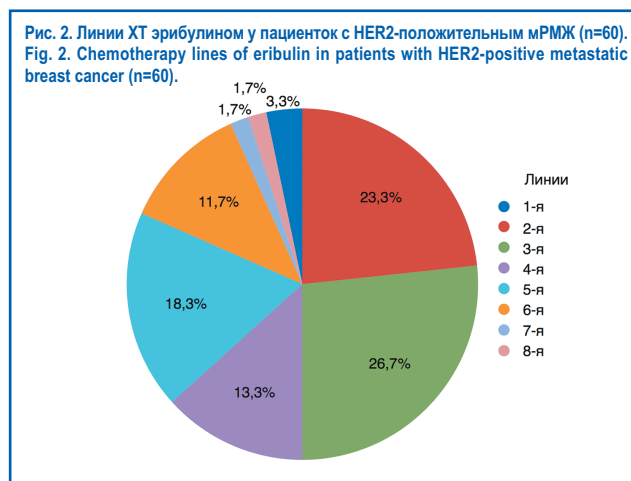
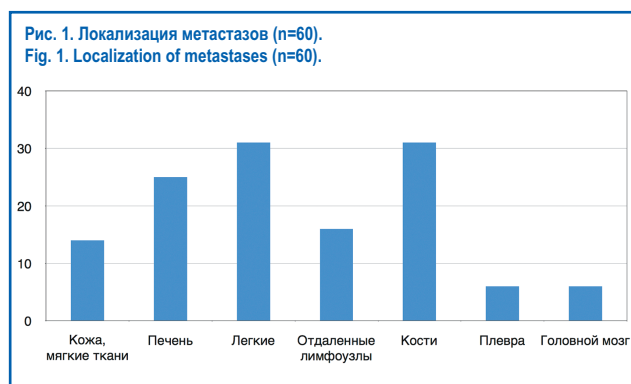
**Таблица 1. Характеристика больных (n=60)**  
**Table 1. Characteristics of patients (n=60)**

Параметр	Значение
Медиана возраста (диапазон), лет	56 (31–80)
Статус по шкале ECOG 0–1, n (%)	53 (88,3)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	7 (11,7)
<b>РЭ/РП-статус, n (%)</b>	
Положительный	26 (43,3)
Отрицательный	34 (56,7)
Число зон поражения, медиана (диапазон)	2 (1–5)
≥2 зон поражения, n (%)	26 (43,3)
Висцеральные метастазы, n (%)	41 (68,3)

**Таблица 2. Предшествующие режимы ХТ (n=60)**  
**Table 2. Prior chemotherapy regimens (n=60)**

Параметр	Значение
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон)	2 (0–8)
<b>Предшествующая ХТ</b>	
Антрациклины, таксаны, n (%)	56 (93,3)*
Только таксаны, n (%)	3 (5)
Только антрациклины, n (%)	1 (1,7)
Капецитабин, n (%)	28 (46,7)

\*Эрибулин показан пациентам с местно-распространенным РМЖ или мРМЖ, получившим ранее не менее одного режима ХТ по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.



твержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования или FISH-реакции, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм<sup>3</sup>, тромбоцитов – более 100 тыс/мм<sup>3</sup>, гемоглобина – более 10,0 г/дл), печени и почек. До начала лечения трастузумабом всем больным выполнялась эхокардиография. Характеристики больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Средний возраст составил 56 (31–80) лет, состояние по ECOG 0–2. В 26 (43,3%) случаях опухоль имела люминальный В HER2- положительный фенотип, в 34 (56,7%) – HER2-обогатщенный подтип с отрицательными гормональными рецепторами. У большинства больных (68%) определялись висцеральные метастазы, поражение двух зон и более отмечено в 26 (43,3%) случаях. Метастатическое поражение легких и плевры выявлено у 37 (61,7%) пациенток, печени – у 25 (41,7%), костей – у 31 (51,7%), кожи и мягких тканей – у 14 (23,3%). В исследование также включены 6 (10%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга, ранее уже получивших лучевую терапию на эту область. Локализация метастазов представлена на рис. 1.

У включенных в исследование больных число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8 (медиана – 2). Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что практически все больные (93,3%) ранее получали ХТ таксанами и антрациклинами, а 28% получали также капецитабин. Анти-HER2-терапию ранее получали 42 (70%) пациентки. Препарат T-DM1 не получала ни одна пациентка.

Во всех центрах лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме, препарат вводился в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в виде 2–5-минутной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла, трастузумаб вводился 1 раз в 21 день в стандартной дозе. При метастатическом поражении костей назначалась терапия остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносумаб).

В качестве 1-й линии (антрациклины и таксаны пациентки получали в адъюванте, после чего отмечено раннее прогрессирование) лечение получили 2 (3,3%) пациентки, в ка-

честве 2-й – 14 (23,3%), 3-й – 16 (26,7%), 4-й и более – 28 (46,7%) больных (рис. 2). Таким образом, чуть более 1/2 (53,3%) пациенток получили лечение в ранних линиях (1–3-я), остальные – в более поздних. Среднее число циклов эрибулина в комбинации с трастузумабом составило 5 (2–27).

Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препарата. Оценка эффективности проводилась после каждого двух курсов лечения согласно критериям RECIST (версия 1.0–1.1). Также оценивалась ВБП. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC (версия 4.0). ВБП рассчитывалась по методу Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости – с помощью лог-ранк-теста.

## Результаты

Эффективность лечения была оценена у всех пациенток, а также в зависимости от подтипа опухоли – люминальный/нелюминальный.

Полные регрессии достигнуты у 2 (3,3%) больных, частичные – 9 (15%), стабилизация заболевания – 33 (55%), стабилизация более 6 мес – 11 (18,3%), прогрессирование выявлено у 16 (26,7%). ЧОО составила 18,3% во всей группе, контроль роста опухоли – 73,3%, частота клинической эффективности – 36,7% (табл. 3). Объективный эффект отмечался у больных с метастазами в печень, легкие, отдаленные лимфоузлы, головной мозг (2 больные).

ЧОО в группе люминального подтипа РЭ/РП+HER2+ составила 26,9%, контроль роста опухоли – 84,6%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+) – 8,8 и 64,7% соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось в 2,3 раза чаще – 35,3% против 15,5% в группе люминального подтипа (табл. 4). При анализе степени предлежненности пациенток выявлено, что при нелюминальном подтипе число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом 44,1% пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линий, а 55,9% – в качестве 4-й и

Рис. 3. ВБП при HER2-положительном мРМЖ (n=60).  
Fig. 3. Progression-free survival (PFS) in HER2-positive metastatic breast cancer (n=60).

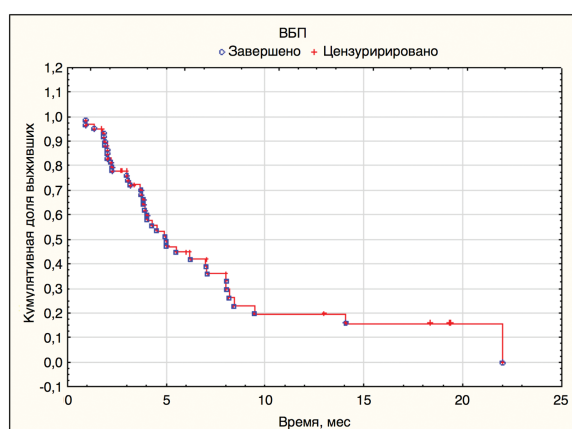
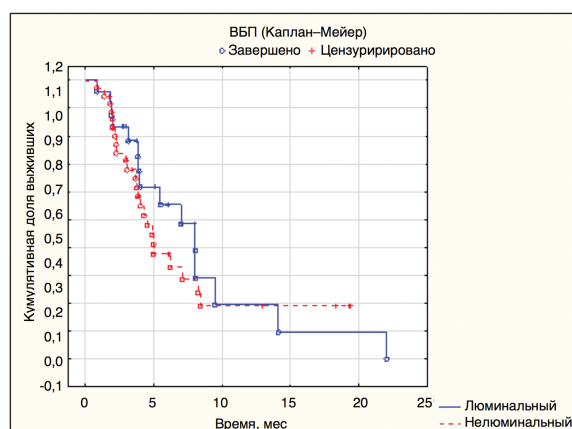


Рис. 4. ВБП при люминальном и нелюминальном HER2-положительном мРМЖ.  
Fig. 4. PFS in luminal and non-luminal HER2-positive metastatic breast cancer.



более. При люминальном подтипе пациентки были менее предлечены: число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 4, медиана – 2, 65,4% пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линии и лишь 34,6% – в качестве 4-й и более.

Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 4,95 мес (95% ДИ 3,04–8,29 мес), при люминальном подтипе – 6,38 мес (95% ДИ 3,33–8,54 мес), при нелюминальном – 4,44 мес (95% ДИ 2,4–7,96 мес), однако статистически значимых различий не получено ( $p=0,306$ ); рис. 3, 4.

В нашем исследовании медиана ВБП составила 5 мес. Однако у 18,3% (11 пациенток) отмечен длительный контроль над болезнью – эти пациентки оставались на лечении 10 и более курсов (максимально – 27). Локализация метастазов у этих пациенток была самая разнообразная: кожа и мягкие ткани (2), плевра (1), кости (5), отдаленные лимфоузлы (6), легкие (7), печень (4) и головной мозг (2). У 5 (45,5%) пациенток опухоль имела HER2-обогащенный фенотип, у 6 (54,5%) – люминальный. Частичные регрессии отмечены у 6 (54,5%) больных, стабилизации наблюдались у 5 (45,5%) пациенток. Таким образом, несмотря на интенсивно предлеченный контингент больных – 47% пациенток получали лечение в 4-й и более линиях, – у 18,3% пациенток как с люминальным, так и с нелюминальными подтипами HER2+ мРМЖ удалось достичь длительного контроля над болезнью с ВДП $\geq$ 7,5 мес. Максимальное ВДП составило 18,5 мес.

### Нежелательные явления

Лечение эрибулином в целом переносилось удовлетворительно. Общее число НЯ оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у 8 (13,3%) больных, лейкопения 3–4-й степени – у 10 (16,7%). Фебрильной нейтропении не было. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени отмечалась у 12 (20%) пациенток, 3–4-й – у 3 (5%). Случаев кардиотоксичности (симптомного или бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка) не зафиксировано. В 8 (13,3%) случаях потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м<sup>2</sup> в связи с токсичностью. На момент анализа 11 (18,3%) пациенток продолжали лечение.

### Обсуждение

Анти-HER2-терапия является основой лечения метастатического HER2-позитивного РМЖ. Признанным стандартом 1-й линии является двойная блокада – трастузумаб + пертузумаб + таксан, 2-й – Т-DM1. Стандартов дальнейшего лечения, равно как и оптимальной последовательности применения препаратов, не существует. Очевидно, что расширение арсенала терапевтических возможностей позволит улучшить результаты лечения этой категории больных. Эрибулин – антимикротрубочковый агент, применяющийся в лечении HER2-негативного мРМЖ. Несмотря на доказанную высокую эффективность антимикротру-

Таблица 3. Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном мРМЖ (n=60)  
Table 3. The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (n=60)

Параметр	Вся группа (n=60)
Полная регрессия, n (%)	2 (3,3)
Частичная регрессия, n (%)	9 (15)
Стабилизация заболевания, n (%)	33 (55)
Стабилизация заболевания >6 мес, n (%)	11 (18,3)
Прогрессирование, n (%)	16 (26,7)
ЧОО, n (%)	11 (18,3)
Контроль роста опухоли, n (%)	44 (73,3)
Частота клинической эффективности, n (%)	22 (36,7)

бочковых препаратов (таксанов, винорелбина) в сочетании с трастузумабом в лечении HER2-позитивного РМЖ, применение эрибулина при этом подтипе не является общепринятым и не поддерживается в ряде стран в связи с отсутствием соответствующих показаний в инструкции к применению препарата и одобрения регуляторных органов. В нашем наблюдательном многоцентровом исследовании на большом клиническом материале оценены эффективность и переносимость комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2+ мРМЖ у российских пациенток в условиях реальной клинической практики, что не может не представлять большой интерес для врачей.

Несмотря на интенсивно предлеченный контингент больных (почти 1/2 из них получали эрибулин в качестве терапии 4-й и более линий), удалось достичь объективного ответа у 18,3% пациенток, контроля роста опухоли – у 73,3%, клинической эффективности – в 36,7% случаев с медианой ВБП 5 мес. Объективного ответа удалось добиться даже у 2 пациенток с метастатическим поражением головного мозга, которые ранее уже получали лучевую терапию. В подгруппе люминального HER2-положительного РМЖ отмечались большая ЧОО на лечение (30,8% против 8,8%) и более длительная медиана ВБП (6,4 мес против 4,4 мес), чем при нелюминальном фенотипе. Это может быть связано как с более благоприятным течением люминального подтипа и большей чувствительностью к проводимому лечению, так и с тем, что в этой подгруппе больные были в меньшей степени предлечены: число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 4, медиана – 2, 65,4% пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линии. При нелюминальном HER2+ мРМЖ число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом только 44,1% пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линий, а большая часть – в более поздних линиях, в том числе и в качестве 5–8-й линии. Тем не менее даже при этом подтипе удалось добиться стабилизации заболевания в 56% случаев.

**Таблица 4. Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном мРМЖ в зависимости от подтипа (n=60)**  
**Table 4. The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer, depending on the subtype (n=60)**

Параметр	РЭ/РП+HER2+ (n=26)	РЭ-РП-HER2+ (n=34)
Полная регрессия, n (%)	1 (3,8)	1 (2,9)
Частичная регрессия, n (%)	7 (26,9)	2 (5,9)
Стабилизация заболевания, n (%)	14 (53,8)	19 (55,9)
Прогрессирование, n (%)	4 (15,5)	12 (35,3)
ЧОО, n (%)	8 (30,8)	3 (8,8)
Контроль роста опухоли, n (%)	22 (84,6)	22 (64,7)

При непрямом сравнении полученных нами результатов с данными исследования THERESA, в котором предлеченные больные, получившие минимум 2 линии ХТ, рандомизировались на терапию по выбору врача (в основном ХТ + трастузумаб) или Т-DM1, можно отметить, что эффективность изучаемой нами комбинации в целом сопоставима с рукавом «терапии по выбору врача». Так, в исследовании в этой подгруппе ЧОО составила 8,6%, медиана ВВП – 3,3 мес [20]. Несмотря на отсутствие одобрения регуляторных органов, в мире постепенно накапливается небольшой опыт применения комбинации эрибулина и трастузумаба, появляются сообщения о наблюдательных исследованиях. В небольшом ретроспективном наблюдательном итальянском многоцентровом исследовании, включившем 19 предлеченных пациентов с медианой предшествующих линий ХТ 3, объективный ответ зафиксирован в 48% случаев, медиана ВВП составила 4,4 мес, ОВ – 8 мес [21]. В ретроспективном исследовании в США оценены 59 пациентов, получивших лечение комбинацией, в основном также в качестве поздних линий. Репортируемая ЧОО составила 64,4%, средняя длительность лечения – 5,2 мес, медиана ОВ – 23,9 мес [22]. Столь высокая ЧОО на лечение вызывает некоторые сомнения, так как она значительно превосходит этот показатель в крупных рандомизированных исследованиях у предлеченных больных и сопоставима с ЧОО в 1-й линии. При этом ВВП или средняя длительность лечения примерно соответствуют нашим результатам. В обоих наблюдательных исследованиях отмечена удовлетворительная переносимость лечения со спектром НЯ, характерных для эрибулина.

При анализе кривых выживаемости во всех исследованиях можно выделить группу больных (порядка 15–20%) с длительным ответом на эрибулин и ВВП 8–10 мес и более. В нашем исследовании в 11 (18,3%) случаях пациентки остались на лечении 10 и более курсов (максимально – 27), ВВП составило 7,5 мес и более, причем у больных с самой разнообразной локализацией метастазов, в том числе и в

головном мозге, и в самых разных линиях лечения. Максимальное ВВП составило 18,5 мес.

На момент среза данных 18,3% пациенток продолжали получать терапию. Переносимость режима в целом была удовлетворительной, наблюдаемые НЯ были типичными для эрибулина. Новых сигналов по безопасности получено не было. Основным видом токсичности была гематологическая, частота нейтропении 3–4-й степени составила 13,3%, что значительно ниже, чем в рандомизированных исследованиях, и может быть связано с особенностями ведения и контроля пациентов в медицинских учреждениях вне рамок клинических исследований. Частота такой дозопонижающей токсичности, как полинейропатия 3–4-й степени, составила 5%, что совпадает с международными данными. Редукция дозы потребовалась 13,3% пациенткам, ни в одном случае препарат не был отменен из-за токсичности. Случаев кардиотоксичности не отмечено.

Таким образом, результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном подтипе РМЖ и при применении его в любой линии терапии. Комбинация эрибулина с трастузумабом может являться обоснованным вариантом выбора у пациенток, начиная с 3-й линии терапии, – после проведенного стандартного на сегодняшний момент лечения.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 334: 783–92.
- Keeffe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592–600.
- Cortazar P, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc. ASCO* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15S (abstr. 1013).
- Peacock NW, Infante JR, Yardley DA et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc. ASCO* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26: 49S (abstr. 1032).
- Kash J, Barlow WE, Albain KS et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2-positive stage IV breast cancer. *Proc. ASCO* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26: 49S (abstr. 1033).
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–34.
- Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280–90.
- Barok M, Tanner M, Koninki K et al. Trastuzumab-DM1 causes tumor growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R46.
- Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
- Krop IE, Kim SB, Martin AG et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 743–54.
- Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36 (26): 2736–40.



14. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl.; abstr. 1049).
15. Twelves C, Cortes J, Vandat L et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 553–61.
16. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1525–31.
17. Wilks S, Puballa S, O'Shaughnessy S et al. Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study of Eribulin Mesylate With Trastuzumab as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14 (6): 405–12.
18. Халавен. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденная Минздравом России 15.06.2016.
- [Khalaven. Instruksiiia po primeneniuiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia, utverzhdennaia Minzdravom Rossii 15.06.2016 (in Russian).]
19. Krop IE, Kim SB, González-Martín A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689–99.
20. Lutrino SE, Orlando L, Fontanella C et al. Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer (ABC) patients: Results on safety and efficacy – An Italian multicenter experience. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl. 15): e12087.
21. Mougalian SS, Copber R, McAllister L et al. Outcomes of real-world use of eribulin plus trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer [abstract]. In: *Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4–8; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2019; 79 (Suppl. 4): Abstr. nr P6-17-28.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Коваленко Елена Игоревна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>

**Артамонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

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

**Андрейшкина Ирина Ивановна** – ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Прокофьева Екатерина Александровна** – поликлиническое отд-ние №89 СПб ГБУЗ ГП №60

**Попова Наталия Олеговна** – НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

**Гайсина Елена Александровна** – ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город»

**Евстигнеева Ирина Владимировна** – ГБУЗ ТОКОД

**Шайдоров Михаил Владимирович** – ГБУЗ СО ТКБ №5

**Жилиева Лариса Анатольевна** – ОБУЗ КОКОД

**Пономаренко Дмитрий Михайлович** – ОГБУЗ ООД

**Хасанова Альфия Ирековна** – ГАУЗ РКОД

**Мухаметшина Гузель Зиннуровна** – ГАУЗ РКОД

**Козьяков Антон Евгеньевич** – ГБУЗ НО НОКОД

**Воротилина Людмила Викторовна** – БУЗ ОО КОД

**Повышев Антон Юрьевич** – БУ ХМАО – Югры ОКБ

**Симолина Елена Ивановна** – НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

**Марфутот Василий Васильевич** – ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Козлов Дмитрий Владимирович** – ГБУЗ ДКЦ №1, филиал №5

**Суслова Ирина Рудольфовна** – ГБУЗ ОД №4

**Шикина Валентина Евгеньевна** – ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

**Карандеева Татьяна Вадимовна** – ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

**Шепель Артем Олегович** – ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

**Крамская Людмила Викторовна** – ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

**Оскирко Денис Анатольевич** – ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

**Фролова Ольга Сергеевна** – ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о)

**Elena I. Kovalenko** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>

**Elena V. Artamonova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

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

**Irina I. Andreiashkina** – Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

**Ekaterina A. Prokofeva** – City Clinic №60

**Nataliia O. Popova** – Tomsk National Research Medical Center

**Elena A. Gaisina** – Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

**Irina V. Evstigneeva** – Tver Regional Clinical Oncology Center

**Mikhail V. Shaidorov** – Togliatti City Clinical Hospital №5

**Larisa A. Zhiliaeva** – Kursk Regional Clinical Oncology Center

**Dmitrii M. Ponomarenko** – Regional Oncology Center

**Alfiia I. Khasanova** – Republican Clinical Oncology Center

**Guzel Z. Mukhametshina** – Republican Clinical Oncology Center

**Anton E. Koziakov** – Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center

**Liudmila V. Vorotilina** – Clinical Oncology Center

**Anton Iu. Povyshev** – District Clinical Hospital

**Elena I. Simolina** – Tomsk National Research Medical Center

**Vasilii V. Marfutov** – Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

**Dmitrii V. Kozlov** – Diagnostic Clinical Center №1, branch №5

**Irina R. Suslova** – Oncology Center №4

**Valentina E. Shikina** – Federal Research Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies

**Tatiana V. Karandeeva** – Pletnev City Clinical Hospital

**Artem O. Shepel'** – Pletnev City Clinical Hospital

**Liudmila V. Kramaskaia** – Pletnev City Clinical Hospital

**Denis A. Oskirko** – Pletnev City Clinical Hospital

**Olga S. Frolova** – Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020