

# Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предпосылки и первый опыт

И.В. Колядина<sup>1,2</sup>, И.П. Ганьшина<sup>3</sup>, С.В. Кузьмичева<sup>4</sup>, А.И. Текеева<sup>5</sup>, Д.Д. Колоколов<sup>6</sup>, М.В. Волконский<sup>7</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Медицинский центр восстановительного лечения», Подольск, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Истра, Россия

✉ irinakolyadina@yandex.ru

## Аннотация

Комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами в 1–2-й линии лечения распространенного люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ) является оптимальной лечебной стратегией, обеспечивая высокие показатели эффективности, скорости реализации ответа и управляемого профиля токсичности. Однако уже в первый год дальнейшее прогрессирование заболевания имеет каждая 5-я пациентка; вопрос выбора дальнейшего режима лечения гормонорезистентного РМЖ становится весьма актуальным. Среди потенциальных лечебных опций весьма перспективным представляется эрибулин, как химиотерапевтический агент, показавший свою эффективность при разных биологических подтипах мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Первые результаты исследования EMPOWER по оценке эффективности и безопасности применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах в рутинной практике онкологов США показали обнадеживающие результаты. В группе пациенток, получивших лечение эрибулином по зарегистрированным в США показаниям (3-я линия химиотерапии мРМЖ после антрациклинов и таксанов), объективный ответ имели 26,7%, а клиническую эффективность – 54,1% больных, медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута, а показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее проводимым исследованиям. Нами был проанализирован опыт применения эрибулина у 5 российских пациенток с люминальным HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами. Все пациентки имели висцеральное метастазирование, в одном случае – поражение центральной нервной системы. Эрибулин применялся в соответствии с рекомендациями, зарегистрированными на территории Российской Федерации, на этапе метастатической болезни после полученных ранее антрациклинов и таксанов в качестве 2-й линии (у 3 пациенток) и 3-й линии химиотерапии (у 2 больных). Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 4 пациенток, частичный ответ – в 1 случае; продолжительность ответа на терапию эрибулином составила 8–22 мес. Отмечен благоприятный профиль безопасности терапии, редукция дозы не проводилась. Опыт коллег США и первые результаты лечения российских больных показывают, что химиотерапия эрибулином может оказаться весьма успешной при гормонорезистентном РМЖ, что позволит иметь длительный контроль над проявлениями заболевания и хорошее качество жизни.

**Ключевые слова:** распространенный рак молочной железы, комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами, гормонорезистентность, химиотерапия эрибулином.

**Для цитирования:** Колядина И.В., Ганьшина И.П., Кузьмичева С.В. и др. Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предпосылки и первый опыт. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 98–103. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200212

## Best Practice

# Prospects of eribulin administration for patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 Inhibitors: theoretical background and first experience

Irina V. Kolyadina<sup>1,2</sup>, Inna P. Ganshina<sup>3</sup>, Svetlana V. Kuzmicheva<sup>4</sup>, Asiat I. Tekeeva<sup>5</sup>, James D. Kolokolov<sup>6</sup>, Mikhail V. Volkonskii<sup>7</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Rehabilitation Medical Center, Podolsk, Russia;

<sup>6</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Moscow City Oncological Hospital №62, Istra, Russia

✉ irinakolyadina@yandex.ru

## Abstract

Combining cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors with endocrine therapies in hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer in the first and second lines has emerged as optimal treatment strategy and has implications related to clinical efficacy, rapid clinical response and manageable tolerability. However, approximately one in five women has progression during the first year, we have to make efforts to choose the treatments for hormone receptor-positive breast cancer. Potential treatment options include prospective chemotherapy drug eribulin, its efficacy has been demonstrated in various biological subtypes of metastatic breast cancer in patients pretreated with anthracyclines and taxanes. Data from EMPOWER study evaluating the use of eribulin in female patients with hormone positive HER2-negative metastatic breast cancer who received CDK 4/6 inhibitor therapy showed promising results. In the cohort eribulin was prescribed according to the FDA indications in the USA after at least three prior regimens with a prior anthracycline and a taxane overall response rate was 26.7%, clinical benefit rate was 54.1%, median progressive-free survival was not reached and 6-month progressive-free survival rates was 70.4%. Eribulin demonstrated a manageable tolerability profile, adverse event rates were similar to those in clinical trials and other observational studies. In this paper we present the analysis from Russia of five cases of luminal HER2-negative breast cancer who had progression after CDK 4/6 inhibitor therapy. All patients had visceral metastases, one of them had brain metastases. Eribulin was used according to prescribing information in Russia, in metastatic settings in patients pretreated with anthracyclines and taxanes in the second chemotherapy line (3 patients) and in the third line (2 patients). Four patients achieved stable disease, one patient had partial response. Duration of eribulin treatment response was from 8 to 22 months. Eribulin appeared to be well-tolerated, dose reduction was not noted. Data from EMPOWER (USA) and the first treatment results from Russia demonstrated eribulin may be a potential treatment option in hormone-positive breast cancer following prior CDK 4/6i therapy for disease control and to preserve quality of life.

**Key words:** advanced breast cancer, hormonal therapy with CDK 4/6 inhibitors, hormone resistance, eribulin chemotherapy.

**For citation:** Kolyadina I.V., Ganshina I.P., Kuzmicheva S.V. et al. Prospects of eribulin administration for patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 Inhibitors: theoretical background and first experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 98–103. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200212

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией в структуре заболеваемости и смертности у женщин во всем мире [1]. Несмотря на современное лечение, основанное на биологических характеристиках опухоли, около 25–30% пациенток с ранними стадиями имеют в дальнейшем прогрессирование заболевания; кроме того, у 8% российских больных диагностируется первично-диссеминированный рак, что обуславливает высокую актуальность поиска эффективных режимов лечения распространенных стадий заболевания [2, 3]. При этом большинство пациенток имеют гормонозависимый подтип, HR+HER2-негативный метастатический РМЖ (мРМЖ), при котором в опухоли экспрессируются рецепторы эстрогенов/прогестерона, являющиеся биологически обоснованными таргетными мишенями для современного противоопухолевого воздействия [4, 5].

## Современные принципы лечения HR+HER2-негативным мРМЖ

Исследования последних десятилетий показали, что выживаемость больных с люминальным HER2-негативным мРМЖ, получающих эндокринотерапию (ЭТ), сопоставима с таковой при инициирующей химиотерапии (ХТ) [6]. Так, показатели медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляют 6 мес при ЭТ тамоксифеном, 9–14 мес – при терапии ингибиторами ароматазы и почти 17 мес – при терапии фулвестрантом [4]. Максимальная эффективность продемонстрирована для пациенток с невисцеральными метастазами, у которых медиана ВБП при терапии фулвестрантом достигла 23,3 мес [7]. При этом профиль безопасности и качество жизни у пациенток, получающих ЭТ, остаются весьма высокими на протяжении лечения.

Появление нового класса препаратов, CDK4/6-ингибиторов (палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба), произвело настоящую революцию в терапии распространенного

гормонозависимого РМЖ, продемонстрировав прекрасное сочетание высокой эффективности лечения, быстроты реализации ответа и управляемого профиля токсичности.

Эффективность CDK4/6-ингибиторов в качестве 1-й линии лечения HR+HER2-негативного мРМЖ была убедительно доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях II–III фазы (PALOMA-1/2, MONALEESA-2/3/7 и других); отмечено существенное увеличение медианы ВБП в группах с CDK4/6-ингибиторами до 20–37 мес, а абсолютный «прирост» по сравнению с моноэндокринотерапией составил дополнительные 9–14 мес жизни без признаков прогрессирования болезни. Крайне важно, что данные результаты были подтверждены и в «сложных» клинических ситуациях – при висцеральных метастазах, а также у пациенток пременопаузального возраста [8–13]. Для рибоциклиба и абемациклиба в 2019 г. было подтверждено значимое увеличение и общей выживаемости (ОВ). Так, в исследовании III фазы MONALEESA-7 у пациенток пременопаузального возраста при медиане наблюдения 42 мес оставались живы 70,2% в группе с рибоциклибом против 42% пациенток в группе моноэндокринотерапии, снижение риска смерти составило 29% (отношение рисков 0,712,  $p=0,009$ ) [14, 15].

Применение комбинаций CDK4/6-ингибиторов с фулвестрантом в качестве 2-й линии терапии после прогрессирования на ингибиторах ароматазы изучено в трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы (PALOMA-3, MONALEESA-3, MONARCH-2). Различия в медиане ВБП по сравнению с монотерапией фулвестрантом весьма существенны: 9,5 мес vs 4,6 мес, Δ 4,9 мес – для комбинации с палбоциклибом (95% доверительный интервал – ДИ 0,40–0,62); 14,6 мес vs 9,1 мес, Δ 5,5 мес – для комбинации с рибоциклибом (95% ДИ 0,443–0,737); 16,4 мес vs 9,3 мес, Δ 7,1 мес – для комбинации с абемациклибом (95% ДИ 0,449–0,681) [16]. Так же, как и для рибоциклиба, комбинация абемациклиба с фулвестрантом в качестве 2-й линии терапии в 2019 г. под-

твердила выигрыш и в ОВ: 46,7 мес vs 37,3 мес при монотерапии фулвестрантом (отношение рисков 0,757,  $p=0,01$ ) [15].

Результаты данных исследований легли в основу рекомендаций по лечению HR+HER2-негативного мРМЖ, в которых подчеркивается, что ЭТ является ведущей опцией лечения при отсутствии висцерального криза и признаков гормонорезистентности, а комбинации с CDK4/6-ингибиторами (палбоциклибом, рибоциклибом или абемациклибом) приоритетны в качестве 1 и 2-й линии терапии [17, 18].

Несмотря на высокую эффективность данного класса препаратов, уже в первый год комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами дальнейшее прогрессирование заболевания имеет каждая 5-я пациентка; вопрос выбора дальнейшей стратегии (сохранить ЭТ или начать ХТ) становится непростой задачей. Отсутствие результатов рандомизированных исследований по сохранению ЭТ после прогрессирования (в том числе и сохранение/смену самих CDK4/6-ингибиторов), а также недостаточное понимание биологических механизмов развития гормонорезистентности приводит к тому, что онкологи часто предпочитают последующую ХТ. Так, по данным N. Princi и соавт. в США у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах 35,6% онкологов назначают последующую ХТ [19]. Выбор цитостатического агента для последующей терапии определяется не только его потенциальной эффективностью у предлеченных больных, но и профилем безопасности терапии. В качестве возможных последующих опций лечения перспективным может оказаться эрибулин, как химиотерапевтический агент, показавший свою эффективность при разных биологических подтипах мРМЖ у больных с антрациклин- и таксан-резистентным РМЖ.

### Эрибулин в лечении мРМЖ: механизм противоопухолевой активности и результаты эффективности при HER2-негативном РМЖ

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В, обладающим множественными механизмами реализации противоопухолевой активности. Препарат блокирует деление опухолевых клеток путем образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, уменьшая скорость и степень полимеризации тубулина, нарушая формирование митотического веретена, вызывая задержку опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M и стимуляцию апоптоза. Уникальны и немитотические механизмы действия эрибулина (ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [20, 21]. Эффективность эрибулина у пациенток с мРМЖ после прогрессирования на антрациклинах и таксанах показана в рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE; препарат продемонстрировал достоверное увеличение медианы ОВ (13,2 мес vs 10,5 мес,  $p=0,014$ ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача [22]. По результатам опубликованного в 2018 г. подгруппового анализа рандомизированного исследования 301 показано увеличение медианы ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во 2-й линии терапии (16,1 мес vs 13,5 мес,  $p=0,026$ ) [23, 24]. Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат, показавший эффективность при HER2-негативном РМЖ, начиная со 2-й линии терапии распространённого заболевания, что объясняет интерес к изучению потенциала его применения у пациенток с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах.

### Потенциал использования эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: результаты исследования EMPOWER и российский опыт

В 2019 г. были представлены результаты крупного наблюдательного американского исследования EMPOWER, в котором проанализированы эффективность и безопасность

применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах [25]. Данные для исследования были собраны из общенациональной базы данных США и включали пациенток, получивших лечение в период с февраля 2015 по декабрь 2017 г. В анализ вошли 395 пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ, которые получали CDK4/6-ингибиторы в качестве 1 и 2-й линии лечения – у 71,7 и 18,0% больных соответственно. Большинство больных получали палбоциклиб (88,4%), в комбинации с летрозолом (47,9%), фулвестрантом (29,4%) или другими эндокринными партнерами (11,1%); существенно реже использовался рибоциклиб (6,8%) или абемациклиб (3,5%). Медиана продолжительности ответа на терапию CDK4/6-ингибиторами составила 9,7 мес, медиана наблюдения за больными от начала 1-й линии терапии – 12,4 мес.

В соответствии с назначением эрибулина пациентки были разделены на 4 когорты:

- 1) эрибулин использовался в качестве 2-й линии терапии, 121 (30,6%) пациенток;
- 2) эрибулин назначался в качестве 3-й линии, 111 (28,1%) больных;
- 3) эрибулин назначался в соответствии с показаниями Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, 135 (34,2%) случаев;
- 4) эрибулин применялся в ≥4-й линии лечения, но без предшествующей терапии антрациклинами и таксанами, 28 (7,1%) больных.

В когорте пациенток, получивших терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями в США (3-я линия ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов), было 135 больных; на момент начала терапии эрибулином медиана возраста пациенток составила 63,4 года, висцеральные метастазы имели 92,6% (поражение печени – 51,9%, легких – 56,3%), метастазы в головной мозг были диагностированы в 6,7% случаев. Оценка эффективности терапии эрибулином выполнена 87 больным (64,4%); объективный ответ (частичный ответ) имели 36 (26,7%) пациенток, клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) – 73 (54,1%), прогрессирование отмечено в 14 случаях (10,4%), у 48 пациенток (35,6%) к моменту проведения анализа эффективность терапии эрибулином не была оценена. Медиана ВВП не была достигнута, а показатели 6-месячной ВВП составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее проводимым исследованиям: уровень нейтропении – 23% (фебрильной нейтропении – 0,7%), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1% больных, диарея – в 12,6% случаев. Поддержка колониестимулирующими факторами в процессе терапии эрибулином потребовалась 11,9% женщин.

Таким образом, первый объединенный опыт применения эрибулина в США у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами показал хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности терапии; безусловно, финальные выводы данного исследования еще впереди, когда удастся проанализировать эффективность лечения у всех пациенток, включенных в исследование, и когда сроки наблюдения за больными будут достаточными для корректного анализа. Однако уже сейчас становится очевидным, что сочетание уникального спектра противоопухолевой активности и безопасность терапии делают эрибулин весьма перспективной опцией лечения у больных с гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами.

Наибольший интерес представляет клинический опыт применения эрибулина у российских пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами; опыт пока небольшой, но весьма показательный.

### Клинический случай 1

**Клинические данные и анамнез:** пациентка 41 года, в 2001 г. проведено комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы T2N1M0 (инвазивный дольковый рак, люминальный HER2-негативный подтип): радикальная

мастэктомия справа, адъювантная ХТ (4хCAF, паклитаксел), адъювантная лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока, лучевая кастрация, адъювантная ЭТ в течение 5 лет тамоксифеном.

**Терапия после прогрессии:** с 2012 г. (метастазы в легкие) – 1-я линия ХТ (6хCAF), частичный ответ, 1-я линия ЭТ (анастрозол с апреля 2013 по июнь 2014 г.).

С июня 2014 г. (метастазы в легкие, лимфоузлы средостения, плеврит; биопсия лимфоузлов средостения, верифицирован метастаз РМЖ, рецепторы эстрогенов (ER) – 8 баллов, рецепторы прогестерона (PR) – 8 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 80%) получила ЭТ в рамках протокола PALOMA-3: 35 курсов Фазлодекс 500 мг 1 раз в 28 дней + палбоциклиб/плацебо 125 мг 1 раз в 21 день. Эффект – частичный.

С марта 2017 г. (метастазы в печень, увеличение лимфоузлов средостения) – 3-я линия ЭТ (Аромазин, с апреля по сентябрь 2017 г.).

С сентября 2017 г. (увеличение лимфоузлов средостения) – 2-я линия ХТ: паклитаксел + карбоплатин, 6 циклов, частичный ответ.

С апреля 2018 г. (метастазы в кости) – 4-я линия ЭТ: фулвестрант и введение бисфосфонатов, стабилизация.

**Терапия эрибулином:** с сентября 2018 г. (метастазы в надключичные лимфоузлы, печень, кости, большой сальник, легкие, плевру) начата ХТ 3-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 8-й дни 21-дневного цикла + введение бисфосфонатов. Эффект – стабилизация (сентябрь 2018 – сентябрь 2019 г.); рис. 1. Лечение продолжается, переносимость хорошая, нежелательные явления не отмечены, без редукции дозы.

## Клинический пример 2

**Клинические данные и анамнез:** пациентка 27 лет, в 2017 г. проведено комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы T2N1M0 (инвазивный протоковый рак, люминальный HER2-негативный подтип, Ki-67 – 45%, BRCA – отрицательный статус) – неoadъювантная ХТ 4AC-12 х еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> с последующей радикальной мастэктомией слева. По данным планового морфологического исследования: в молочной железе резидуальная карцинома ypT2(m) ypN1c, G3, без достоверных признаков морфологического регресса, в 3 лимфоузлах – метастазы аналогичного рака. Иммуногистохимическое исследование остаточной опухоли: ER – 8 баллов, PR – 6 баллов, HER2 – 1+, Ki-67 – 65%. Проведена адъювантная лучевая терапия, с декабря 2017 г. начал прием ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии (введения гозерелина).

**Терапия после прогрессии:** с июля 2018 г. (множественные метастазы в кости) – 1-я линия ЭТ (фулвестрант + палбоциклиб на фоне введения гозерелина), вертебропластика L3 и введение бисфосфонатов. Эффект – стабилизация.

С декабря 2018 г. (метастазы в легкие, лимфоузлы средостения, усиление литического компонента в костях) – 1-я линия ХТ капецитабином, лучевая терапия на зоны литического костного поражения (кости таза).

В феврале 2019 г. при магнитно-резонансной томографии выявлено поражение лобной кости с распространением подкожно на глубину до 1,1 см и интракраниально до 2,1 см – объемное образование, с признаками рестрикции диффузии, размерами до 3,5×3,8×3,8 см. Аналогичное образование определяется в полюсе левой лобной кости размерами 2,2×2,0×2,15 см и в правой лобной кости до 1,1×1,5 см, а также очаг неоднородного магнитно-резонансного сигнала в правой теменной кости до 0,8 см в диаметре. Отмечается поражение мозговых оболочек протяженностью до 6,2 см и толщиной до 1,4 см (рис. 2).

**Терапия эрибулином:** с февраля 2019 г. начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 8-й дни 21-дневного цикла + введение бисфосфонатов, всего 10 циклов. Эффект – частичный (по интракраниальным очагам) и стабилизация по костным очагам и лимфоузлам средостения (см. рис. 2). Продолжительность ответа – 8 мес, отмечено существенное улучшение качества жизни. Переносимость ХТ эрибулином удовлетворительная, отмечены нейтропения 1–2-й степени, анемия 1-й степени. Редукции дозы не требовалось.

Рис. 1. Эффективность эрибулина в качестве 3-й линии ХТ у пациентки с HR+HER2-негативным распространенным РМЖ. Стрелками указаны контрольные очаги до начала терапии эрибулином и спустя 11 мес лечения. Fig. 1. The efficacy of eribulin as the 3rd line of chemotherapy in a patient with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer, before the start of an eribulin therapy and after 11 months of the therapy.

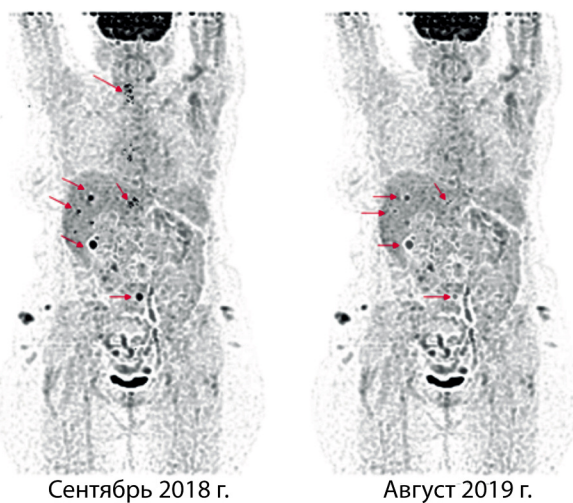
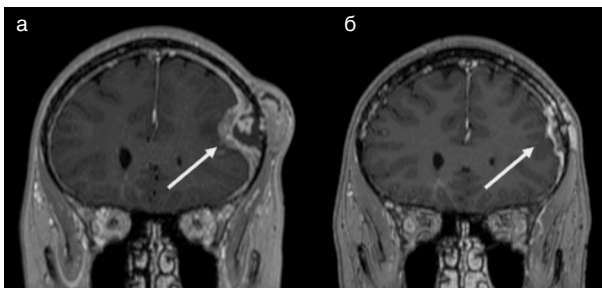


Рис. 2. Метастатическое поражение лобной кости, мозговых оболочек с интракраниальным компонентом: а – до лечения эрибулином; б – после 10 введений эрибулина.

Fig. 2. Metastases in the frontal bone, cerebral membranes with intracranial component: a – before the eribulin therapy, b – after 10 administrations of eribulin.



## Клинический случай 3

**Клинические данные и анамнез:** пациентка 54 лет, в менопаузе, в 2016 г. проведено комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы T1cN0M0 (люминальный HER2-негативный подтип): радикальная резекция правой молочной железы, адъювантная ХТ (4 цикла AC), адъювантная лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы, адъювантная ЭТ анастрозолом (декабрь 2016 – октябрь 2017 г.).

**Терапия после прогрессии:** с октября 2017 г. (метастазы в печень, кости) – 1-я линия ХТ (8 циклов доцетаксел + карбоплатин), введение бисфосфонатов, с частичным ответом, 1-я линия ЭТ (эксеместан с апреля 2018 по август 2018 г.).

С августа 2018 г. (рост очагов в печени): 2-я линия ЭТ (палбоциклиб + летрозол с августа 2018 по декабрь 2018 г.), отмечена отрицательная динамика в печени.

**Терапия эрибулином:** с декабря 2018 г. начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 8-й дни 21-дневного цикла, всего 13 циклов, эффект лечения – стабилизация. Продолжительность ответа – 10 мес, переносимость терапии эрибулином хорошая, нежелательные явления не отмечены, без редукции дозы.

## Клинический случай 4

**Клинические данные и анамнез:** пациентка 57 лет, в 2011 г. по поводу люминального HER2-негативного рака правой молочной железы T4N2M1 (метастазы в печень) выполнена радикальная мастэктомия справа с санационной целью, проведено 15 циклов ХТ (доцетаксел, циклофосфан)

**Эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских больных с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах**  
**Efficacy and safety of the eribulin therapy in Russian patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors progression**

Клинический случай	Возраст, лет	Локализация метастазов на момент терапии эрибулином	Предшествующая ЭТ по поводу мРМЖ	Предшествующая ХТ (включая адьювантные режимы)	Линия лечения эрибулином	Эффективность терапии эрибулином	Продолжительность ответа на терапию эрибулином, мес	Нежелательные явления	Редукция дозы эрибулина
1	41	Лимфоузлы, печень, кости, легкие, плевра, сальник	Анастрозол Фулвестрант + палбоциклиб/плацебо Аромазин Фулвестрант	CAF, Паклитаксел + карбоплатин	3-я	Стабилизация	12	Не отмечено	Не было
2	27	Кости, лимфоузлы средостения, головной мозг	Палбоциклиб + фулвестрант	АС – паклитаксел (адьювантная ХТ), Капецитабин	2-я	Частичный ответ по интракраниальным очагам	8	Нейтропения 1–2-й степени Анемия 1-й степени	Не было
3	54	Печень, кости	Эксеместан Палбоциклиб + летрозол	АС (адьювантная ХТ) Доцетаксел + карбоплатин	2-я	Стабилизация	10	Не отмечено	Не было
4	57	Легкие, печень	Летрозол Палбоциклиб + фулвестрант	Доцетаксел + циклофосфан, Доксорубицин (внутриартериально)	2-я	Стабилизация	12	Нейтропения 2-й степени	Не было
5	47	Легкие, внутрибрюшные метастазы	Анастрозол Фулвестрант Палбоциклиб + фулвестрант Эверолимус + эксеместан	CAF (адьювантная ХТ) Паклитаксел + карбоплатин, Доцетаксел + циклофосфан	3-я	Частичный ответ	22	Не отмечено	Не было

и 5 циклов химиоэмболизации печени доксорубицином с частичным ответом. С 2011 по 2016 г. проводилась ЭТ 1-й линии (летрозол), эффект – стабилизация.

В январе 2017 г. выявлена опухоль правого легкого, выполнена резекция нижней доли правого легкого, при гистологическом исследовании – метастазы РМЖ, люминальный HER2-негативный подтип, продолжена ЭТ ингибиторами ароматазы.

С августа 2018 г. (метастазы в печень, выполнена биопсия – метастаз РМЖ, ER – 4 балла, PR – 0, HER2 – 0, Ki67 – 15%) по декабрь 2018 г. проводилась ЭТ 2-й линии (палбоциклиб + фулвестрант).

**Терапия эрибулином:** с декабря 2018 г. (метастазы в печень, отрицательная динамика) начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 8-й дни 21-дневного цикла, эффект лечения – стабилизация. Продолжительность ответа – 12 мес, отмечена нейтропения 2-й степени после 2-го цикла (отложено введение), в дальнейшем нежелательные явления не наблюдались, без редукции дозы.

### Клинический случай 5

**Клинические данные и анамнез:** пациентка 47 лет, в 2004–2005 гг. по поводу рака правой молочной железы T1N0M0 выполнено комплексное лечение – радикальная резекция правой молочной железы, адьювантная ХТ (6xFAC), адьювантная лучевая терапия, ЭТ тамоксифеном и ингибиторами ароматазы (после овариоэктомии). По данным морфологического исследования – инвазивный дольковый рак G3, люминальный HER2-негативный подтип.

**Терапия после прогрессии:** в 2013 г. выявлено опухолевое образование в подвздошной области, выполнены пангистерэктомия с подвздошной лимфодиссекцией, оментэктомия, аппендэктомия, нефростомия справа, при морфологическом исследовании – метастазы долькового РМЖ, ER – 8 баллов, PR – 8 баллов, HER2 – 0. Проводилась ЭТ 1-й линии (анастрозол) с февраля 2014 по май 2015 г.

С марта 2015 г. (внутрибрюшинная диссеминация, рецидив РМЖ верифицирован) проведена ХТ 1-й линии (паклитаксел + карбоплатин, 3 цикла) с прогрессированием.

С июня 2015 по март 2016 г. – ЭТ 2-й линии (фулвестрант), эффект – стабилизация.

С марта 2016 г. (внутрибрюшинная диссеминация) – ХТ 2-й линии доцетаксел + циклофосфан. Эффект – прогрессирование.

С мая 2016 по июнь 2017 г. – ЭТ 3-й линии палбоциклиб + фулвестрант (в рамках программы расширенного доступа), с частичным эффектом. Терапия прекращена по социальным причинам.

С сентября 2017 по декабрь 2017 г. – ЭТ 4-й линии (эксеместан + эверолимус), эффект – прогрессирование (внутрибрюшная диссеминация, кишечная непроходимость).

26.12.2017 – трансверзостомия, при морфологическом исследовании – метастаз долькового РМЖ в толстой кишке, ER – 4 балла, PR – 5 баллов, HER-2 – 1+. При дообследовании – появление метастазов в легких, инфильтрат в малом тазу со сдавлением левого мочеточника, выполнена нефростомия слева.

**Терапия эрибулином:** с февраля 2018 г. начата ХТ 3-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 8-й дни 21-дневного цикла, всего 29 циклов ХТ. Эффект – частичная регрессия, продолжительность ответа – 22 мес, переносимость терапии удовлетворительная, нежелательные явления не наблюдались, без редукции дозы.

### Обсуждение и выводы

Результаты лечения российских пациенток объединены в таблице. Как видно из представленных данных, до начала терапии эрибулином все пациентки получали ЭТ по поводу метастатической стадии (от 1 до 4-й линий лечения), включая комбинации с CDK4/6-ингибиторами (палбоциклибом). Пациентки имели различные зоны метастазирования, в том числе поражение печени, легких, лимфоузлов средостения, костей, внутрибрюшные метастазы и даже поражение центральной нервной системы.

Эрибулин применялся в соответствии с рекомендациями, зарегистрированными на территории Российской Федерации, на этапе метастатической болезни после полученных ранее антрациклинов и таксанов в качестве 2-й линии (у 3 пациенток) и 3-й линии ХТ (у 2 больных). Несмотря на предлеченность больных, эффективность эрибулина оказалась высокой, достигнуты стабилизация опухолевого процесса (в 4 случаях) и частичный ответ (у 1 больной), продолжительность ответа на терапию эрибулином составила 8–22 мес. При этом отмечен благоприятный профиль безопасности терапии, нежелательные явления отмечены только в двух случаях (у од-

ной пациентки – нейтропения 1–2-й степени и анемия 1-й степени, в другом случае – нейтропения 2-й степени). Редукция дозы не проводилась.

Таким образом, проблема выбора дальнейшей терапии у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ, получивших комбинированную ЭТ с CDK4/6-ингибиторами, становится весьма непростой задачей в клинической практике. Первые результаты ХТ эрибулином у российских больных с гормонорезистентным РМЖ демонстрируют потенциал длительного контроля над проявлениями заболевания и хорошее

качество жизни; необходимо накопление дальнейшего опыта.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

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

## Литература/References

- https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/
- 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 status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin., V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
- Yersa O et al. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (3): 412–24.
- Migliaccio I. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers. *BMC Med* 2015; 13: 46.
- Филоненко Д.А., Ганьшина И.П., Кондратьева О.Е. и др. Особенности метастазирования долькового рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 180–7.
- Filonenko D.A., Gan'shina I.P., Kondrat'eva O.E. et al. Osobennosti metastazirovaniia doľkovogo raka molochnoi zhelezy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 180–7 (in Russian).]
- Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score analysis. *Breast* 2017; 31: 114–20. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.021
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388 (10063): 2997–3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3
- 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 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.
- Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О. и др. Рибосиклиб в лечении гормонорезистентного HER2-негативного рака молочной железы. *Мед. совет*. 2019; 10: 72–80. [Gan'shina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O. et al. Ribotsiklib v lechenii gormonopozitivnogo HER2-negativnogo raka molochnoi zhelezy. *Med. sovet*. 2019; 10: 72–80. (in Russian).]
- 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
- Finn RS, Crown JP, Ettl J et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
- 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
- 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Iordana M, Mazza M, Munzone E et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2020; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240
- Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–57.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> (in Russian).]
- Princic N, Aizer A, Tang DH et al. Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HEGFR-2 negative metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2018; 35 (1): 73–80.
- Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная Онкология*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 [Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 (in Russian).]
- 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 Oncology* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw203
- Pivot X, Seock Ah Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic Breast Cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomised study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
- 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.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины 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

**Ганьшина Инна Петровна** – вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Кузьмичева Светлана Викторовна** – зав. дневным стационаром филиала ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Центр амбулаторной онкологической помощи

**Текева Асият Исмаевна** – врач-онколог ООО МЦВЛ

**Колоколов Джеймс Джексонович** – врач-химиотерапевт онкологического отд-ния №1 Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

**Волконский Михаил Викторович** – зав. дневным стационаром филиала ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

**Irina V. Kolyadina** – MD, PhD, 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

**Inna P. Ganshina** – Leading Researcher Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Svetlana V. Kuzmicheva** – head of the day hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

**Asiat I. Tekeeva** – oncologist, Rehabilitation Medical Center

**James D. Kolokolov** – chemotherapist, Botkin City Clinical Hospital

**Mikhail V. Volkonskii** – head of the day hospital, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020