

# Комбинация эрибулина с трастузумабом при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы: обновленные результаты российского наблюдательного исследования

Е.И. Коваленко<sup>1</sup>✉, eikovalenko@mail.ru, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Л.В. Болотина<sup>2</sup>, Л.А. Жилиева<sup>3</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>4</sup>, Е.В. Карабина<sup>5</sup>, Г.З. Мухаметшина<sup>6</sup>, А.И. Хасанова<sup>7</sup>, Е.Ю. Ратнер<sup>6</sup>, А.Р. Сафарова<sup>6</sup>, А.Г. Манихас<sup>8</sup>, Н.О. Попова<sup>9</sup>, И.В. Евстигнеева<sup>10</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>11</sup>, Л.В. Крамская<sup>12</sup>, Т.В. Карандеева<sup>12</sup>, И.Р. Сулова<sup>13</sup>, О.В. Романчук<sup>13</sup>, В.Е. Шикина<sup>14</sup>, А.Ю. Повышев<sup>15</sup>, М.А. Осипов<sup>16</sup>, Е.М. Чернякова<sup>16</sup>, А.С. Дергунов<sup>17</sup>, М.В. Волконский<sup>18</sup>, И.С. Чернов<sup>19</sup>, И.Э. Шумская<sup>20</sup>, М.М. Фаель<sup>21</sup>, В.И. Гарифуллина<sup>22</sup>, И.Е. Гудкова<sup>23</sup>

- <sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
- <sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2
- <sup>3</sup> Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова; 305524, Россия, Курская обл., Курский р-он, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1
- <sup>4</sup> Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32
- <sup>5</sup> Тульский областной онкологический диспансер; 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 16
- <sup>6</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29
- <sup>7</sup> Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета; 420012, Россия, Казань, ул. Волкова, д. 18
- <sup>8</sup> Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56
- <sup>9</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5
- <sup>10</sup> Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37
- <sup>11</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
- <sup>12</sup> Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32
- <sup>13</sup> Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7
- <sup>14</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1
- <sup>15</sup> Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40
- <sup>16</sup> Ленинградский областной онкологический диспансер; Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37
- <sup>17</sup> Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а
- <sup>18</sup> Центр амбулаторной онкологической помощи Московской городской онкологической больницы №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6
- <sup>19</sup> Центр амбулаторной онкологической помощи Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова; 109451, Россия, Москва, Перервинский бульвар, д. 5, корп. 1
- <sup>20</sup> Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1
- <sup>21</sup> Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14
- <sup>22</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника №121; 117042, Россия, Москва, Плавский проезд, д. 3
- <sup>23</sup> Троицкая городская больница; 108840, Россия, Москва, Троицк, Октябрьский проспект, д. 5

## Резюме

**Введение.** Общепринятым стандартом терапии первой линии HER2+-метастатического рака молочной железы является двойная блокада – «трастузумаб + пертузумаб + таксан», второй – «трастузумаб + эмтазин». Стандартов дальнейшего лечения, равно как и оптимальной последовательности применения препаратов, не существует. Расширение арсенала терапевтических возможностей, применение новых комбинаций позволит улучшить результаты лечения этой категории больных и увеличить продолжительность их жизни.

**Цель** – оценить эффективность и переносимость эрибулина и трастузумаба у пациенток с HER2+ мРМЖ в рутинной клинической практике.

**Материалы и методы.** В анализ включено 100 пациенток, получивших минимум два курса эрибулина в комбинации с трастузумабом в 23 центрах Российской Федерации в период с января 2014 г. по сентябрь 2019 г. Средний возраст составил

55 (31–80) лет, статус по ECOG 0–3, 67% пациентов имели висцеральные метастазы. Эрибулин вводили в качестве 1–2-й линии 23 (23%) пациентам, 3-й линии – 31 (31%), 4-й линии и более – 46 (46%). Среднее число циклов эрибулина в комбинации с трастузумабом – 5 (2–27).

**Результаты.** Частота объективного ответа составила 12%, стабилизация заболевания – 72%, стабилизация более 6 мес. – 23%, прогрессирование – 16%. Частота клинической эффективности (ПР + ЧР + СЗ > 6 мес.) достигла 35%. ЧОО в группе люминального подтипа РЭ/РП + HER2+ составила 18,8%, СЗ – 72,9%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+) – 5,8 и 71,2% соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось почти в три раза чаще – 23,8% против 8,3% в группе люминального подтипа. Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5,07 мес. (95% ДИ 4,02–6,12 мес.), при люминальном подтипе – 6,97 мес. (95% ДИ 3,92–10,02 мес.), при нелюминальном – 4,67 мес. (95% ДИ 3,84–5,5 мес.) (p = 0,3). Лечение в целом переносилось удовлетворительно, снижение дозы потребовалось 12% пациентам, отмена из-за токсичности – 4%. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV ст. – у 14 (14%) пациентов. Периферическая полинейропатия III степени отмечена у 5 (5%) пациентов. Кардиотоксичности не отмечено.

**Выводы.** Результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что комбинация эрибулина с трастузумабом может быть обоснованным и эффективным вариантом лечения для пациентов с HER2-положительным мРМЖ.

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

**Для цитирования:** Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Жильева Л.А., Пономаренко Д.М., Карабина Е.В., Мухаметшина Г.З., Хасанова А.И., Ратнер Е.Ю., Сафарова А.Р., Манихас А.Г., Попова Н.О., Евстигнеева И.В., Владимиров Л.Ю., Крамская Л.В., Карандеева Т.В., Суслова И.Р., Романчук О.В., Шикина В.Е., Пovyшев А.Ю., Осипов М.А., Черняков Е.М., Дергунов А.С., Волконский М.В., Чернов И.С., Шумская И.Э., Фаяль М.М., Гарифуллина В.И., Гудкова И.Е. Комбинация эрибулина с трастузумабом при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы: обновленные результаты российского наблюдательного исследования. *Медицинский совет.* 2021;(20):36–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-36-46>.

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

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, несмотря на полученное финансирование.

## Eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from a Russian observational study

Elena I. Kovalenko<sup>1✉</sup>, eikovalenko@mail.ru, Elena V. Artamonova<sup>1</sup>, Larisa V. Bolotina<sup>2</sup>, Larisa A. Zhiliaeva<sup>3</sup>, Dmitriy M. Ponomarenko<sup>4</sup>, Elena V. Karabina<sup>5</sup>, Guzel Z. Mukhametshina<sup>6</sup>, Alfilya I. Khasanova<sup>7</sup>, Ekaterina Yu. Ratner<sup>6</sup>, Alfilya R. Safarova<sup>6</sup>, Aleksei G. Manikhas<sup>8</sup>, Nataliya O. Popova<sup>9</sup>, Irina V. Evstigneeva<sup>10</sup>, Lubov Yu. Vladimirova<sup>11</sup>, Liudmila V. Kramskaya<sup>12</sup>, Tatiana V. Karandeeva<sup>12</sup>, Irina R. Suslova<sup>13</sup>, Olga V. Romanchuk<sup>13</sup>, Valentina E. Shikina<sup>14</sup>, Anton Yu. Povyshhev<sup>15</sup>, Mikhail A. Osipov<sup>16</sup>, Elena M. Cherniakova<sup>17</sup>, Alexandr S. Dergunov<sup>10</sup>, Mikhail V. Volkonskiy<sup>18</sup>, Igor S. Chernov<sup>19</sup>, Irina E. Shumskaya<sup>20</sup>, Mustafa M. Fael<sup>21</sup>, Venera I. Garifullina<sup>22</sup>, Irina E. Gudkova<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

<sup>3</sup> Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center; 1, Eliseev St., Khutor Kislino, Ryshkovskiy Selsoviet, Kursky District, Kursk Oblast, 305524, Russia

<sup>4</sup> Irkutsk Regional Cancer Center; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

<sup>5</sup> Tula Regional Oncology Center; 1B, Yablochkov St., Tula, 300053, Russia

<sup>6</sup> Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

<sup>7</sup> Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Volkov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

<sup>8</sup> City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

<sup>9</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyi Lane, Tomsk, 634009, Russia

<sup>10</sup> Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia

<sup>11</sup> National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>-ya</sup> Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

<sup>12</sup> Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11<sup>-ya</sup> Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

<sup>13</sup> City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Cancer Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

<sup>14</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

<sup>15</sup> District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District – Yugra, Tyumen District, 628012, Russia

- <sup>16</sup> Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37, Liteinyi Ave., St Petersburg, Russia
- <sup>17</sup> St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
- <sup>18</sup> Outpatient Oncology Care Center of Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskii Road, Moscow, 125130, Russia
- <sup>19</sup> Outpatient Oncology Care Center of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Block 1, Bldg. 4, Perervinskii Boulevard, Moscow, 109451, Russia
- <sup>20</sup> City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/ 1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia
- <sup>21</sup> City Polyclinic No. 1; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia
- <sup>22</sup> Consultative and Diagnostic Center No. 121; 3, Plavskii Road, Moscow, 117042, Russia
- <sup>23</sup> Troitsk City Hospital; 5, Oktyabrsky Ave., Troitsk, Moscow, 108840, Russia

## Abstract

**Introduction.** The standard of 1st line treatment of HER2+ metastatic breast cancer (mBC) is double blockade with trastuzumab and pertuzumab + taxane, 2<sup>nd</sup> line – Trastuzumab-emtazine. There are no standards for further treatment, as well as the optimal drug sequence. Expansion of the arsenal of therapeutic possibilities and the use of new combinations will certainly improve the results of treatment of this category of patients and increase their life expectancy.

**Aim.** We sought to describe treatment patterns of eribulin and clinical outcomes of metastatic HER2-positive breast cancer treated with eribulin plus trastuzumab combination in academic institutions and community oncology practices across the Russian Federation.

**Materials and methods.** Patients treated with eribulin anytime between Jan, 2014 and Sep, 2019 with a diagnosis of MBC were identified by 23 providers from Russia. Providers retrospectively reviewed the health records and abstracted selected data points into an electronic case report form for each eligible patient.

**Results.** 100 HER2-positive pts received eribulin in combination with trastuzumab. Median age was 55 (31–80) yrs and ECOG status 0–3. 67% pts had visceral metastases. Eribulin was administered as 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line to 23 (23%) pts, 3<sup>rd</sup> line to 31 (31%) pts, 4<sup>th</sup> line and later to 46 (46%). Median number of cycles was 5 (2–27). ORR was 12%, SD – 72%, SD > 6 months – 23%, PD – 16%. Clinical efficacy rate achieved in 35%. Median PFS was 5.07 months (95% CI 4.021–6.119). According to the ER-status the response to eribulin and trastuzumab was different. ORR was 18.8%, SD 72.9% in pts with ER-positive MBC (n = 48) and 5.8% and 71.2% respectively in ER-negative MBC (n = 52). Median PFS was 6.97 months (95% CI 3.924–10.016) in pts with ER-positive MBC and 4.67 months (95% CI 3.841–5.499) in ER-negative MBC (p = 0.3). The combination was well tolerated: dose reductions were required in 12% pts, withdrawal due to toxicity in 4% pts. The most common type of toxicity was hematological with neutropenia Gr III-IV in 14 (14%) pts. Peripheral neuropathy Gr III was observed in 5 (5%) pts. No cardiotoxicity was detected.

**Conclusions.** This is the real-life data of clinical outcomes for patients receiving eribulin plus trastuzumab for HER2-positive MBC throughout the Russian Federation. Our experience with eribulin plus trastuzumab demonstrates that this combination may be a potential effective treatment option for HER-2 positive MBC patients.

**Keywords:** breast cancer, eribulin, trastuzumab, efficacy, tolerance

**For citation:** Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Bolotina L.V., Zhilyaeva L.A., Ponomarenko D.M., Karabina E.V., Mukhametshina G.Z., Khasanova A.I., Ratner E.Yu., Safarova A.R., Manikhas A.G., Popova N.O., Evstigneeva I.V., Vladimirova L.Yu., Kramskaya L.V., Karandeeva T.V., Suslova I.R., Romanchuk O.V., Shikina V.E., Povyshev A.Yu., Osipov M.A., Cherniakova E.M., Dergunov A.S., Volkonskiy M.V., Chernov I.S., Shumskaya I.E., Fael M.M., Garifullina V.I., Gudkova I.E. Eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from a Russian observational study. *Meditssinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-36-46>.

**Acknowledgments:** 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.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interests though they have received funding for their research.

## ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение рака молочной железы (PMЖ), наиболее социально значимого заболевания, занимающего лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин<sup>1</sup>, определяется принадлежностью к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу. Около 15–25% всех случаев PMЖ относятся к HER2-позитивной форме, которая связана с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu или амплификацией гена HER2/neu (выявляется FISH или CISH-реакцией). В зависимости от наличия на злокачественных клетках гормональных

рецепторов HER2-позитивные опухоли подразделяются на два подтипа: люминальный В с положительными ЭР+ и/или ПР+ и HER2-позитивный (ЭР – ПР – HER2/neu+). Несколько десятилетий назад, до открытия специфического лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER2, клиническое течение HER2+ PMЖ характеризовалось крайне высокой агрессивностью, относительной химио- и гормонорезистентностью и низкой продолжительностью жизни пациенток [1]. Открытие в 1980-х гг. амплификации гена HER2/neu, изучение его прогностической значимости и одобрение применения трастузумаба в 1998 г. – моноклонального антиHER2-антитела совершило революцию в лечении PMЖ и принципиально изменило прогноз пациенток. В первом же рандомизированном исследовании III фазы добавление трастузумаба

<sup>1</sup> Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr>.

к режимам химиотерапии (ХТ) первой линии при HER2+ метастатическом РМЖ (мРМЖ) достоверно увеличило все оцениваемые показатели, включая время до прогрессирования (ВДП), частоту и длительность ответа, а также общую выживаемость (ОВ) [2]. В дальнейшем особенности нежелательных явлений (кардиотоксичность при одновременном применении препарата с антрациклинами) и результаты других клинических исследований привели к тому, что стандартом первой линии лечения HER2+ мРМЖ стал трастузумаб в комбинации с безантрациклиновыми режимами ХТ, в первую очередь, с таксанами [3, 4]. Комбинации с другими цитостатиками, такими как винорельбин, гемцитабин, капецитабин, также показали свою эффективность и удовлетворительную переносимость [5, 6].

В настоящее время для лечения HER2+ мРМЖ широко применяются четыре антиHER2-препарата: моноклональные антитела к рецептору HER2 трастузумаб, Пертузумаб, ингибитор киназ HER1 (EGFR) и HER2 лапатиниб и конъюгат, состоящий из трастузумаба, связанного с цитостатиком DM1, трастузумаб эмтанзин (T-DM1). При этом активно изучаются новые препараты с различным механизмом действия и новые комбинации.

Пертузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, связывающимся с HER2 на внеклеточном домене II, отличном от домена трастузумаба, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров и блокируя один из самых мощных 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 первой 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 первой линии [7]. Лапатиниб, пероральный ингибитор тирозинкиназ HER1 (EGFR) и HER2, был вторым после трастузумаба антиHER2-препаратом, включенным в клиническую практику. 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 отмечено не было [8]. На основании этого исследования комбинация лапатиниба с капецитабином на какое-то время превратилась в стандарт второй линии терапии, но вскоре была вытеснена с этой позиции препаратом трастузумаб эмтанзин – конъюгатом, состоящим из трастузумаба, ковалентно связанного с производным мейтанзина (DM1) – антимицротрубочковым агентом, высвобождающимся внутри опухолевых клеток после интrenaлизации конъюгата [9, 10]. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) значительно улучшил как ВБП, так и ОВ по сравнению с лапатинибом и капецитабином в качестве лечения второй линии [11] и в более поздних линиях у пациентов, ранее получавших трастузумаб, по сравнению с терапией по выбору исследова-

вателя [12]. На основании этих результатов в настоящее время T-DM1 является стандартом терапии второй линии.

В декабре 2019 г. Food and Drug Administration (FDA) одобрило трастузумаб дерукстекан (Enhertu) для пациентов, которые ранее получали две и более линии антиHER2-терапии. Трастузумаб дерукстекан представляет собой конъюгат трастузумаба и мощного цитостатика – ингибитора топоизомеразы I, связанных посредством расщепляемого тетрапептидного линкера. Одобрение препарата было основано на результатах однорукавного исследования II фазы DESTINY-Breast01, включившего 184 пациентки, которые ранее получали в среднем шесть линий терапии [13]. Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа (ЧОО), которая составила 60,9%. Уровень контроля заболевания достиг 97,3%, медиана ВБП – 16,4 мес., а средняя продолжительность ответа – 14,8 мес. Средняя ОВ не была достигнута. В настоящее время активно идут исследования, оценивающие эффективность трастузумаб дерукстекана против трастузумаб эмтанзина (DESTINY-Breast03), против капецитабина и трастузумаба или лапатиниба (DESTINY-Breast02) и ряд других.

На основании результатов исследования HER2CLIMB в 2020 г. был одобрен другой новый антиHER2-агент тукатиниб [14]. Он представляет собой пероральный высоко-селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы HER2, который связывается с внутренним доменом белка HER2. За счет своей селективности тукатиниб вызывает минимальное ингибирование EGFR и, следовательно, является менее токсичным, чем другие ингибиторы тирозинкиназ. В исследовании HER2CLIMB пациенты с ранее леченным HER2+ местно-распространенным или мРМЖ получали тукатиниб + трастузумаб + капецитабин или плацебо + трастузумаб + капецитабин. Также включались пациенты с нелечеными, но бессимптомными метастазами в головной мозг. Комбинированная терапия с включением тукатиниба показала статистически значимое улучшение одногодичной ВБП (первичная конечная точка) с 12,3 до 33,1%, а также 2-летней ОВ с 26,6 до 44,9%. Среди пациентов с метастазами в головной мозг одногодичная ВБП составила 24,9% в группе тукатиниба и 0% в группе плацебо.

Учитывая высокую эффективность, трастузумаб дерукстекан и комбинации с включением тукатиниба являются на сегодняшний момент наиболее перспективными видами терапии для предлеченных пациентов с HER2+ мРМЖ. В настоящее время множество других агентов с различной структурой и механизмом действия проходят клинические испытания: конъюгат трастузумаб дуокармазин и ряд других, моноклональное антитело с модифицированным Fc-фрагментом магрентуксимаб, ингибиторы тирозинкиназ (Нератиниб и др.). Учитывая активно идущие исследования с новыми препаратами, в ближайшем будущем можно ожидать изменение стандартов терапии 2-й и более линии лечения HER2+ мРМЖ и появление новых лекарственных опций для больных с метастатическим поражением головного мозга.



На сегодняшний же день пока не существует стандартного лечения и оптимальной последовательности применения препаратов для пациентов после лечения трастузумабом, пертузумабом и Т-DM1. Варианты лечения на этом этапе включают лапатиниб плюс капецитабин, комбинации трастузумаба с другими цитостатиками (такими как винорельбин, капецитабин, гемцитабин) или двойную блокаду – трастузумаба с лапатинибом без химиотерапии, или эндокринную терапию в комбинации с трастузумабом и/или лапатинибом у пациенток с люминальным HER2-положительным РМЖ. На протяжении всего течения болезни должна продолжаться антиHER2-блокада, что существенно замедляет пролиферацию клеток даже при прогрессировании болезни [15].

Эрибулин – цитостатик с антимицротрубочковым 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 – EMBRACE и 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 [16–18]. В этих исследованиях не было получено данных об эффективности эрибулина при HER2-положительном РМЖ, т. к. препарат применялся в монотерапии, но было показано, что безопасность и переносимость эрибулина были аналогичны таковым для других химиотерапевтических препаратов. Этот факт послужил основанием для инициализации исследования II фазы (208), в котором была оценена эффективность и переносимость комбинации эрибулина с трастузумабом в 1-й линии ХТ HER2-положительного мРМЖ. В исследование включено 52 пациентки, прогрессирование заболевания у которых наступило в сроки не менее 12 мес. после окончания нео/адювантной ХТ [19]. Комбинация продемонстрировала высокую 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 характеризовалась приемлемым профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности, что нашло отражение в инструкции по применению эрибулина<sup>2</sup>. Таким образом, эрибулин в комбинации с трастузумабом могут рассматриваться как вариант выбора терапии HER2+ мРМЖ. Эффективность двойной антиHER2-блокады пертузумабом и трастузумабом в комбинации с эрибулином в 1-й линии терапии мРМЖ изучена в японском исследовании 2-й фазы на 25 пациентках [20]. Медиана ВБП составила 23,1 мес. (95% ДИ

14,4–31,8 мес.), 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. В настоящее время в Японии инициировано рандомизированное исследование III фазы с дизайном non-inferiority по сравнению таксанов с двойной блокадой и эрибулина с двойной блокадой в первой линии лечения HER2+ мРМЖ [21]. Что же касается применения эрибулина у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ, то его эффективность в сочетании с трастузумабом оценена в итальянском ретроспективном наблюдательном мультицентровом исследовании, которое включило 24 интенсивно предлеченных пациентки (медиана предшествующих линий – 3, диапазон 2–9). ЧОО составила 41,7%, медиана ВБП – 5,4 мес., медиана ОВ – 8 мес. Наиболее частым нежелательным явлением 3–4-й степени была нейтропения (16,7%) [22].

Таким образом, эрибулин в сочетании с антиHER2-препаратами продемонстрировал удовлетворительную переносимость и многообещающую эффективность. Несмотря на это, применение этого 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 обобщенный опыт 23 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 было оценить эффективность и переносимость 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, подтверждена его эффективность и удовлетворительная переносимость. Ранее мы уже сообщали о предварительных результатах применения этой комбинации на 60 больных [23]. В данной работе приведены обновленные результаты лечения на большем числе пациенток.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включались пациентки с метастатическим РМЖ, получившие минимум два курса эрибулина в комбинации с трастузумабом. Пациентки, не получавшие антиHER2-терапию, в исследование включены не были. Сбор данных проводился с января 2014 г. по сентябрь 2019 г. и включал 100 пациенток, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах. Всего в исследовании приняли участие 23 центра Российской Федерации. Лечащие врачи запол-

<sup>2</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденная МЗ РФ 15.06.2016.

няли на пациентов специальные электронные формы, которые затем сводились в единую электронную базу и анализировались в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина». Все включенные больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, подтвержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) 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 ЭХОКГ. Характеристики больных и особенности опухолевого процесса представлены в *табл. 1*.

Средний возраст пациенток составил 55 лет (31–80), состояние по ECOG 0–3 (98% пациенток имели статус ECOG 0–2). В 48 (48%) случаях опухоли экспрессировали рецепторы эстрогенов/прогестерона (ЭР/ПР), т. е. имели люминальный (В) HER2-положительный фенотип, в 52 (52%) – подтип определялся как нелюминальный HER2-позитивный. У большинства больных (67%) выявлены висцеральные метастазы, поражение трех и более зон отмечено в 42 (42%) случаях. Метастатическое поражение легких и плевры отмечено у 47 (47%) пациенток, печени – у 35 (35%), костей – у 31 (31%), кожи и мягких тканей – у 14 (23,3%), лимфатических узлов – у 16 (16%). В исследование также включено 6 (6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга, ранее уже получивших лучевую терапию на эту область.

У включенных в исследование больных число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8 (медиана 3). Варианты предшествующего лечения представлены в *табл. 2*.

Практически все пациентки (93%) ранее получали химиотерапию таксанами и антрациклинами, а 46% получали также капецитабин в комбинации с трастузумабом или лапатинибом. АнтиHER2-терапия ранее проводилась в 82 (82%) случаях. Препарат TDM-1 получали 17% пациенток.

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-й и 8-й дни 21-дневного цикла, трастузумаб вводился один раз в 21 день в стандартной дозе. При метастатическом поражении костей назначалась терапия остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносуабы).

В качестве 1-й линии лечения получили 3 (3%) пациентки, в качестве 2-й – 20 (20%), в качестве 3-й – 31 (31%), в качестве 4-й и более – 46 (46%) больных. Таким образом, чуть более половины пациенток (53,3%) получили лечение в ранних линиях (1–3-я), остальные – в более поздних. Среднее число циклов эрибулина в комбинации с трастузумабом составило 5 (2–27). На момент анализа 16 (16%) пациенток продолжали лечение.

Лечение эрибулином и трастузумабом проводили до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолже-

- **Таблица 1.** Характеристика больных (n = 100)
- **Table 1.** Characteristics of patients (n = 100)

Параметр	Значение
Медиана возраста (диапазон)	55 (31–80)
Статус по шкале ECOG 0–1, n (%)	86 (86)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	12 (12)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	2 (2)
ER/PR статус, n (%)	
Положительный	48 (48)
Отрицательный	52 (52)
Число зон поражения, медиана (диапазон)	2 (1–5)
≥3 зон поражения, n (%)	42 (42)
Висцеральные метастазы, n (%)	67 (67)
Линия лечения, медиана (мин. – макс.)	4 (1–9)
1-я, n (%)	3 (3)
2-я, n (%)	20 (20)
3-я, n (%)	31 (31)
4-я и более, n (%)	46 (46)

- **Таблица 2.** Предшествующие режимы химиотерапии (n = 100)
- **Table 2.** Prior chemotherapy lines (n = 100)

Параметр	Значение
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон)	3 (0–8)
Предшествующая химиотерапия	
Антрациклины, таксаны, n (%)	93 (93)*
Только таксаны, n (%)	5 (5)
Только антрациклины, n (%)	2 (2)
Капецитабин, n (%)	46 (46)
T-DM1, n (%)	17 (17)

\* Эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

ния терапии или отсутствие препарата. Оценка эффективности проводилась после каждых двух курсов лечения согласно критериям RECIST (версия 1.1). Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП). Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC (версия 5.0). 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 (2%) больных, частичные – у 10 (10%), стабилизация заболевания – у 72 (72%), стабилизация более 6 мес. – у 23 (23%), прогрессирование выявлено у 16 (16%). Частота объективно-

● **Таблица 3.** Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы (n = 100)

● **Table 3.** Efficacy of eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer (n = 100)

Параметр	Вся группа n = 100
Полная регрессия (ПР), n (%)	2 (2)
Частичная регрессия (ЧР), n (%)	10 (10)
Стабилизация заболевания, n (%) Стабилизация заболевания > 6 мес., n (%)	72 (72) 23 (23)
Прогрессирование, n (%)	16 (16)
Частота объективного ответа, n (%)	12 (12)
Частота клинической эффективности, n (%)	35 (35)

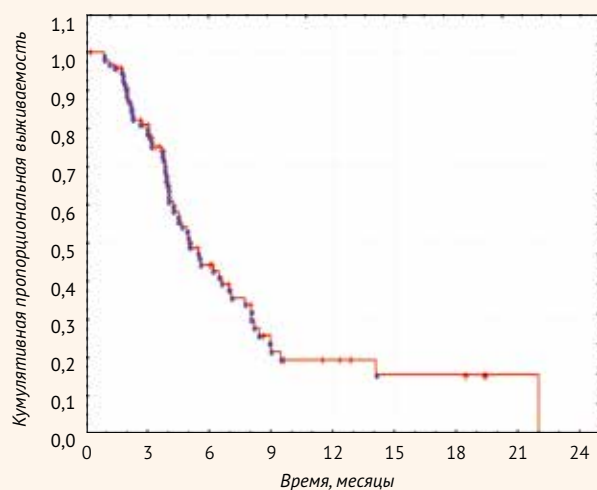
● **Таблица 4.** Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы в зависимости от подтипа (n = 100)

● **Table 4.** Efficacy of eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer depending on the disease subtype (n = 100)

Параметр	РЭ/РП + HER2+ n = 48	РЭ/РП + HER2- n = 52
Полная регрессия, n (%)	1 (2,1)	1 (1,9)
Частичная регрессия, n (%)	8 (16,7)	2 (3,8)
Стабилизация заболевания, n (%)	35 (72,9)	37 (71,2)
Прогрессирование, n (%)	4 (8,3)	12 (23,8)
Частота объективного ответа, n (%)	9 (18,8)	3 (5,8)

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы (n = 100)

● **Figure 1.** Progression-free survival in HER2-positive metastatic breast cancer (n = 100)



— гормон-рецептор-отрицательный HER2-положительный РМЖ  
 ..... гормон-рецептор-положительный HER2-отрицательный РМЖ  
 Переменные  
 ● полная  
 + цензурированная

го ответа (ЧОО) составила 12% во всей группе, частота клинической эффективности (ПР + ЧР + СЗ > 6 мес.) – 35% (табл. 3). Объективный эффект отмечался у больных с мтс в печень, легкие, отдаленные лимфоузлы, головной мозг (двое больных).

ЧОО в группе люминального подтипа РЭ/РП + HER2+ (n = 48) составила 18,8%, КРО – 91,7%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ/РП + HER2+) (n = 52) – 5,8 и 77% соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось почти в три раза чаще – 23,8% против 8,3% в группе люминального подтипа (табл. 4). При анализе степени предпочтительности пациенток выявлено, что при нелюминальном подтипе число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом 20 (38,5%) пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линии (одна пациентка – в качестве 1-й линии), а 32 (61,5%) – в качестве 4-й и более. При люминальном подтипе пациентки были менее предпочтительны: число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 5, медиана – 2, 24 (50%) пациентки получали лечение в качестве 1–3-й линии (две пациентки получали лечение в 1-й линии) и 24 (50%) – в качестве 4-й и более.

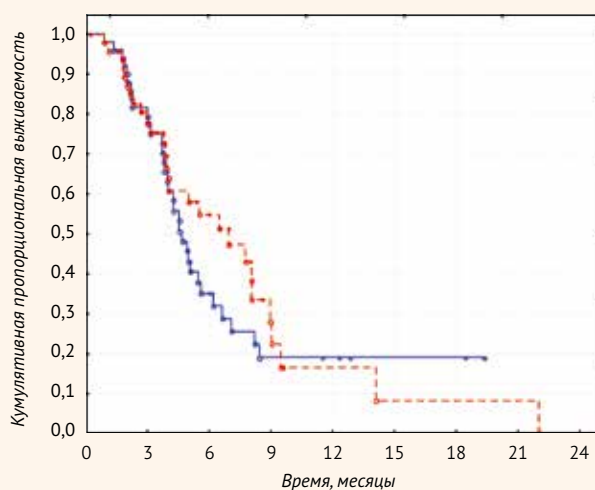
Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5,07 мес. (95% ДИ 4,02–6,12 мес.), при люминальном подтипе – 6,97 мес. (95% ДИ 3,92–10,02 мес.), при нелюминальном – 4,67 мес. (95% ДИ 3,84–5,5 мес.), однако статистически значимых различий не получено (p = 0,3) (рис. 1, 2).

#### Нежелательные явления

Лечение эрибулином в целом переносилось удовлетворительно. Общее число нежелательных явлений оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: ней-

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования при люминальном и нелюминальном HER2-положительном метастатическом раке молочной железы

● **Figure 2.** Progression-free survival in luminal and non-luminal HER2-positive metastatic breast cancer



— гормон-рецептор-отрицательный HER2-положительный РМЖ  
 ..... гормон-рецептор-положительный HER2-отрицательный РМЖ  
 Переменные  
 ● полная  
 + цензурированная

тропения 3–4-й степени зафиксирована у 14 (14%) больных, лейкопения 3–4-й степени – у 16 (16%). Фебрильной нейтропении не было. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени отмечалась у 28 (28%) пациенток, 3–4-й степени – у 5 (5%). Случаев кардиотоксичности (симптома левого желудочка) не зафиксировано. В 12 (12%) случаях потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м<sup>2</sup> в связи с токсичностью, в 4 (4%) – отмена лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Признанным стандартом 1-й линии HER2+ мРМЖ является двойная блокада – «трастузумаб + пертузумаб + таксан», 2-й – T-DM1. Стандартов дальнейшего лечения, как и оптимальной последовательности применения препаратов, не существует. Очевидно, что расширение арсенала терапевтических возможностей позволит улучшить результаты лечения этой категории больных и увеличит продолжительность жизни. Активно проходящие клинические испытания новые перспективные антиHER2-препараты пока недоступны в клинической практике в Российской Федерации. Эрибулин – антимикротрубочковый агент, применяющийся в лечении HER2-негативного мРМЖ. Несмотря на доказанную высокую эффективность антимикротрубочковых препаратов (таксанов, винорельбина) 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 мультицентровом исследовании на внушительном клиническом материале оценена 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 половина из них получали эрибулин в качестве терапии 4-й и более линии, что является отражением предпочтений врачей в плане назначения препарата при данном подтипе РМЖ), удалось достичь объективного ответа у 12% пациенток, клинической эффективности – в 35% с медианой ВБП 5 мес. Объективный ответ отмечен в т. ч. у двух пациенток с метастатическим поражением головного мозга, которые ранее уже получали лучевую терапию. В подгруппе люминального HER2-положительного РМЖ отмечена большая частота объективных ответов на лечение (18,8% против 5,8%) и более длительная медиана ВБП (7,0 против 4,7 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 5, медиана – 2, 24 (50%) пациентки получали лечение

в качестве 1–3-й линии и 24 (50%) – в качестве 4-й и более. При нелюминальном HER2+ РМЖ число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом 20 (38,5%) пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линий, а 32 (61,5%) – в качестве 4-й и более, при этом большая часть – в качестве 5–8-й линии. Тем не менее даже при этом подтипе удалось добиться стабилизации заболевания в 71% случаев.

При непрямом сравнении полученных нами результатов с данными исследования THERESA, в котором предлеченные больные, получившие минимум две линии ХТ, рандомизировались на терапию по выбору врача (в основном ХТ + трастузумаб) или T-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 ВБП – 3,3 мес. [12]. Несмотря на отсутствие одобрения регуляторных органов, в мире постепенно накапливается опыт применения комбинации эрибулина и трастузумаба, появляются сообщения о наблюдательных исследованиях. В небольшом ретроспективном наблюдательном итальянском мультицентровом исследовании, включившем 24 предлеченных пациентки с медианой предшествующих линий ХТ 3, объективный ответ зафиксирован в 41,7% случаев, медиана ВБП составила 5,4 мес., ОВ – 8 мес. [22]. В ретроспективном исследовании в США оценено 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. [24]. В обоих наблюдательных исследованиях отмечена удовлетворительная переносимость лечения со спектром нежелательных явлений, характерных для эрибулина. Полученные нами данные по показателю ВБП полностью согласуются с результатами наблюдательных исследований, а также косвенно свидетельствуют о том, что изученная комбинация по эффективности сопоставима с общепризнанными, применяемыми в качестве терапии по выбору врача в исследовании THERESA (в 91% химиотерапевтический рукав был представлен винорельбином, гемцитабином, таксанами и другой ХТ) [25].

На момент среза данных 16% пациенток продолжали получать терапию. Переносимость режима в целом была удовлетворительной, наблюдаемые нежелательные явления были типичными для эрибулина. Новых сигналов по безопасности получено не было. Основным видом токсичности была гематологическая, частота нейтропении III–IV степени составила 14%, 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 дозолимитирующей токсичности, как полинейропатия III–IV степени, составила 5%, что совпадает с международными данными. Редукция дозы потребовалась 12% пациентам, 4% – отмена из-за нежелательных явлений. Случаев кардиотоксичности не отмечено.



## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости уникальной комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном подтипе мРМЖ и при применении его в любой линии терапии. Число линий лечения, получаемое в современных условиях пациентками HER2+ мРМЖ, свидетельствует не только о хронизации этой болезни при эффективном последовательном применении

антиHER2-препаратов в сочетании с цитостатиками, но и о необходимости внедрения в клиническую практику новых препаратов и комбинаций с целью максимального продления жизни пациентам. Комбинация эрибулина с трастузумабом может являться обоснованным вариантом выбора терапии, начиная с 3-й линии, после проведенного стандартного на сегодняшний момент лечения.



Поступила / Received 25.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021

Принята в печать / Accepted 21.10.2021

## Список литературы / References

- Slamon DJ, Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
- Slamon DJ., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215–1221. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>.
- Cortazar P., Justice R., Johnson J., Sridhara R., Keegan P., Pazdur R. US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1705–1711. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2613>.
- Infante J.R., Yardley D.A., Burris H.A. 3<sup>rd</sup>, Greco F.A., Farley C.P., Webb C. et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):23–28. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.004>.
- Livingston R.B., Barlow W.E., Kash J.J., Albain K.S., Gralow J.R., Lew D.L. et al. SWOG S0215: a phase II study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER2-positive, stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(1):123–131. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1698-5>.
- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Camponi M. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–2743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>.
- Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L., Crocker L.M., Parsons K.L., Mai E. et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68(22):9280–9290. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1776>.
- Barok M., Tanner M., Köninki K., Isola J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):R46. <https://doi.org/10.1186/bcr2868>.
- Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
- Krop I.E., Kim S.B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Badovinac-Crnjevic T. 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(6):743–754. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3).
- Modi S., Saura C., Yamshita T., Park Y.H., Kim S., Tamura K. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A. et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
- Giordano S.H., Temin S., Chandralapaty S., Crews J.R., Esteve F.J., Kirshner J.J. 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):2736–2740. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2697>.
- Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892>.
- Twelves C., Cortes J., Vahdat L., Olivo M., He Y., Kaufman P.A., Awada A. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):553–561. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3144-y>.
- Pivot X., Marmé F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1525–1531. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw203>.
- Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Berrak E., Song J. 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):405–412. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.04.004>.
- Inoue K., Ninomiya J., Saito T., Okubo K., Nakakuma T., Yamada H. et al.; SBCCSG-36 investigators. Eribulin, trastuzumab, and pertuzumab as first-line therapy for patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a phase II, multicenter, collaborative, open-label, single-arm clinical trial. *Invest New Drugs*. 2019;37(3):538–547. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00755-x>.
- Yamashita T., Masuda N., Saji S., Araki K., Ito Y., Takano T. et al. Trastuzumab, pertuzumab, and eribulin mesylate versus trastuzumab, pertuzumab, and a taxane as a first-line or second-line treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: study protocol for a randomized controlled, non-inferiority, phase III trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *Trials*. 2020;21(1):391. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04341-y>.
- Luttrino E.S., Orlando L., Febbraro A., Giampaglia M., Zamagni C., Schiavone P. et al. Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*. 2020;106(4):301–305. <https://doi.org/10.1177/0300891619887225>.
- Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Карабина Е.В., Андряшкина И.И., Прокофьева Е.А., Попова Н.О. 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. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200058>.
- Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Karabina E.V., Andreiashkina I.I., Prokofeva E.A., Popova N.O. et al. The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: the results of Russian observational study. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22(1):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200058>.
- Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al.; TH3RESA study collaborators. 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(7):689–699. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0).
- Mougalian S.S., Copher R., McAllister L., Raddchenko J., Wang E.C., Broscious M. 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(4 Suppl.):17–28. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-17-28>.

**Информация об авторах:**

**Коваленко Елена Игоревна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>; [eikovalenko@mail.ru](mailto:eikovalenko@mail.ru)

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; [artamonovae@mail.ru](mailto:artamonovae@mail.ru)

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Жилиева Лариса Анатольевна**, заведующая отделением, Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова; 305524, Россия, Курская обл., Курский р-он, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1

**Пономаренко Дмитрий Михайлович**, к.м.н., заведующий отделением, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

**Карабина Елена Владимировна**, заведующая отделением, Тульский областной онкологический диспансер; 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; [kev-251@yandex.ru](mailto:kev-251@yandex.ru)

**Мухаметшина Гузель Зиннуровна**, к.м.н., врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; [gzm\\_kazan@mail.ru](mailto:gzm_kazan@mail.ru)

**Хасанова Альфия Ирековна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Волкова, д. 18; <https://orcid.org/0000-0003-4249-5518>

**Ратнер Екатерина Юрьевна**, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; [katyratner@gmail.com](mailto:katyratner@gmail.com)

**Сафарова Альфия Риядовна**, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер; 423461, Россия, Республика Татарстан, Альметьевск, проспект Строителей, д. 30

**Манихас Алексей Георгиевич**, д.м.н., заведующий отделением, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56

**Попова Наталия Олеговна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>; [popova75tomsk@mail.ru](mailto:popova75tomsk@mail.ru)

**Евстигнеева Ирина Владимировна**, заведующая отделением, Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37; [irevst@yandex.ru](mailto:irevst@yandex.ru)

**Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; [vlu@aaanet.ru](mailto:vlu@aaanet.ru)

**Крамская Людмила Викторовна**, врач-онколог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Карандеева Татьяна Вадимовна**, врач-онколог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Суслова Ирина Рудольфовна**, заведующая дневным стационаром, Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

**Романчук Ольга Викторовна**, заведующая отделением, Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

**Шикина Валентина Евгеньевна**, к.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

**Повышев Антон Юрьевич**, врач-онколог, Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; [hospital@okbhmao.ru](mailto:hospital@okbhmao.ru)

**Осипов Михаил Анатольевич**, врач-онколог, Ленинградский областной онкологический диспансер; Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37

**Чернякова Елена Михайловна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

**Дергунов Александр Сергеевич**, заведующий отделением, Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37; [a.dergunov87@yandex.ru](mailto:a.dergunov87@yandex.ru)

**Волконский Михаил Викторович**, к.м.н., заведующий отделением, Центр амбулаторной онкологической помощи Московской городской онкологической больницы №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>; [mux19@yandex.ru](mailto:mux19@yandex.ru)

**Чернов Игорь Софрониевич**, к.м.н., врач-онколог, Центр амбулаторной онкологической помощи Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова; 109451, Россия, Москва, Перервинский бульвар, д. 5, корп. 1

**Шумская Ирина Эрнестовна**, заведующая отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

**Фаель Мустафа Мохамедович**, к.м.н., врач-онколог, Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14; <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>

**Гарифуллина Венера Ильфатовна**, заведующая отделением, Консультативно-диагностическая поликлиника №121; 117042, Россия, Москва, Плавский проезд, д. 3

**Гудкова Ирина Евгеньевна**, заведующая отделением, Троицкая городская больница; 108840, Россия, Москва, Троицк, Октябрьский проспект, д. 5; [i.gudkova@list.ru](mailto:i.gudkova@list.ru)

**Information about the authors:**

**Elena I. Kovalenko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>; [eikovalenko@mail.ru](mailto:eikovalenko@mail.ru)

**Elena V. Artamonova**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; [artamonovae@mail.ru](mailto:artamonovae@mail.ru)

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Larisa A. Zhiliaeva**, Head of Department, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center; 1, Eliseev St., Khutor Kislino, Ryskovskiy Selsoviet, Kursky District, Kursk Oblast, 305524, Russia

**Dmitriy M. Ponomarenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Irkutsk Regional Cancer Center; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

**Elena V. Karabina**, Head of Department, Tula Regional Oncology Center; 1B, Yablochkov St., Tula, 300053, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; [kev-251@yandex.ru](mailto:kev-251@yandex.ru)

**Guzel Z. Mukhametshina**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; [gzm\\_kazan@mail.ru](mailto:gzm_kazan@mail.ru)

**Alfiya I. Khasanova**, Cand. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Volkova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4249-5518>

**Ekaterina Yu. Ratner**, Oncologist, Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; [katyratner@gmail.com](mailto:katyratner@gmail.com)

**Alfiya R. Safarova**, Head of Department, Republican Clinical Oncology Center; 30, Stroitelei Ave., Almetevsk, Republic of Tatarstan, 423461, Russia

**Aleksei G. Manikhas**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

**Nataliya O. Popova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyi Lane, Tomsk, 634009, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>; [popova75tomsk@mail.ru](mailto:popova75tomsk@mail.ru)

**Irina V. Evstigneeva**, Head of Department, Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia; [irevst@yandex.ru](mailto:irevst@yandex.ru)

**Lubov Yu. Vladimirova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; [vlu@aaanet.ru](mailto:vlu@aaanet.ru)

**Liudmila V. Kramskaya**, Oncologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11<sup>-ya</sup> Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

**Tatiana V. Karandeeva**, Oncologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11<sup>-ya</sup> Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

**Irina R. Suslova**, Head of Day Patient Department, City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Oncology Care Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

**Olga V. Romanchuk**, Head of Department, City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Oncology Care Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

**Valentina E. Shikina**, Cand. Sci. (Med.), Head of Director of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

**Anton Yu. Povyshev**, Oncologist, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District – Yugra, Tyumen District, 628012, Russia; [hospital@okbhmao.ru](mailto:hospital@okbhmao.ru)

**Mikhail A. Osipov**, Oncologist, Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37, Liteinyi Prospect, St Petersburg, Russia

**Elena M. Cherniakova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

**Alexandr S. Dergunov**, Head of Department, Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia; [a.dergunov87@yandex.ru](mailto:a.dergunov87@yandex.ru)

**Mikhail V. Volkonskiy**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Outpatient Oncology Care Center of Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskii Road, Moscow, 125130, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>; [mux19@yandex.ru](mailto:mux19@yandex.ru)

**Igor S. Chernov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Outpatient Oncology Care Center of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Block 1, Bldg. 4, Perervinskii Boulevard, Moscow, 109451, Russia

**Irina E. Shumskaya**, Head of Department, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

**Mustafa M. Fael**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, City Polyclinic No. 11; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>

**Venera I. Garifullina**, Head of Department, Consultative and Diagnostic Center No. 121; 3, Plavskii Road, Moscow, 117042, Russia

**Irina E. Gudkova**, Head of Department, Troitsk City Hospital; 5, Oktyabrskiy Prospect, Troitsk, Moscow, 108840, Russia; [i.gudkova@list.ru](mailto:i.gudkova@list.ru)