

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68



10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике

И.В. Колядина

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Представлен обзор исследований по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у больных HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы. Проанализированы результаты крупных рандомизированных исследований, выделены основные преимущества эрибулина, описаны ключевые механизмы противоопухолевой активности препарата. Представлены значимые ретроспективные исследования по оценке роли химиотерапии эрибулином в поздних и ранних линиях лечения распространенного рака молочной железы, проведен анализ работ по оценке эффективности препарата в различных клинических ситуациях (при висцеральных метастазах, поражении головного мозга, у пациентов пожилого возраста). Отражены основные результаты российских популяционных анализов по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, поздние линии химиотерапии, ранние линии химиотерапии, эрибулин, висцеральные метастазы, метастазы в головной мозг, химиотерапия у пожилых больных, российский опыт использования эрибулина, эрибулин после ингибиторов CDK4/6

Для цитирования: Колядина И.В. 10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68.

10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice

I. V. Kolyadina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;
V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia;
4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

The article reviews studies evaluating the efficacy and safety of eribulin chemotherapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer. It analyzes the results derived from large randomized studies, highlights the main advantages peculiar to eribulin, and describes the key mechanisms of the antitumor activity displayed by the drug. Among those presented, there are significant retrospective studies evaluating the role of eribulin chemotherapy in late and early advanced breast cancer treatment lines, as well as an analysis of surveys aimed to evaluate the efficacy of the drug in various clinical settings (for visceral metastases, brain lesion, and in elderly patients). This article reflects the main results of Russian population analyses evaluating the efficacy and safety of eribulin chemotherapy in routine clinical practice.

Key words: metastatic breast cancer, late-line chemotherapy, early-line chemotherapy, eribulin, visceral metastases, brain metastases, chemotherapy in elderly patients, Russian experience of using eribulin, eribulin introduced after CDK4/6 inhibitors

For citation: Kolyadina I.V. 10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3): 59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — лидирующая онкопатология у женщин всего мира, вносящая максимальный вклад не только в структуру онкологической заболеваемости, но и в структуру онколетальности [1]. Проблема развития резистентности к лекарственным агентам (как эндокринотерапии, так и химиотерапии) является наиболее насущной в современной онкологии, а поиск эффективных противоопухолевых препаратов, проявляющих эффективность у пациенток с предлежанным распространенным раком молочной железы (мРМЖ), — весьма актуальным и своевременным.

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В, одобренным для лечения мРМЖ, резистентного к антрациклам и таксанам [2–4]. Результаты крупного рандомизированного исследования III фазы EMBRACE доказали эффективность препарата у больных, получивших от 2 до 5 предшествующих линий химиотерапии по поводу мРМЖ. Применение эрибулина по сравнению с терапией по выбору врача позволило значительно увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов и снизить риск смерти на 19 % (13,2 мес против 10,5 мес, отношение рисков (ОР) 0,81, $p = 0,01$) [5].

Результаты второго крупного рандомизированного исследования (E7389-G000-301) подтвердили преимущество химиотерапии эрибулином по сравнению с капецитабином у больных с мРМЖ, резистентным к антрациклам и таксанам; медиана ОВ составила 15,9 мес против 14,5 мес, ОР 0,88, $p = 0,056$ [6]. В данное исследование было включено 1102 пациента с мРМЖ с предшествующей терапией антрациклами и таксанами (≤ 3 линий предшествующей химиотерапии), причем 15 % больных имели HER2+ подтип заболевания. Чтобы нивелировать влияние на ОВ анти-HER2 терапии, был проведен дополнительный анализ исследования 301, в который включили только пациентов с HER2-отрицательным подтипом опухоли, которые получали эрибулин в стандартной дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла ($n = 186$) или капецитабин в дозе 1250 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед ($n = 206$) в качестве 2-й линии лечения мРМЖ. Результаты дополнительного анализа показали значимое преимущество эрибулина по сравнению с капецитабином в увеличении медианы ОВ — 16,1 мес против 13,5 мес, ОР 0,77, $p = 0,026$; при этом профиль безопасности терапии был весьма благоприятным при обоих изучаемых режимах

лечения [7]. На основании убедительных результатов данных исследований эрибулин был одобрен для лечения резистентного к антрациклам и таксанам мРМЖ и занял достойное место в алгоритме лечения распространенной стадии заболевания.

Механизмы противоопухолевого действия и факторы-предикторы высокой эффективности эрибулина при мРМЖ

По своей структуре эрибулин представляет собой синтетический аналог галихондрина В, полученного из морской губки *Halichondria okadai* [2]. Противоопухолевая активность препарата многогранна: остановка клеточного цикла происходит путем необратимой блокады эрибулином тубулиновых микротрубочек и образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов [8]. Кроме того, у препарата описаны уникальные немитотические механизмы воздействия, а именно ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии. В лабораторных исследованиях показано, что после однократного введения эрибулина в течение последующих 5 дней улучшалась перфузия опухоли и увеличивалась плотность микрососудистой сети; уменьшение гипоксии приводило к подавлению генов, участвующих в опухолевых сигнальных каскадах, индуцируемых гипоксией [8–10]. Кроме того, улучшение перфузии опухоли приводило и к большей противоопухолевой активности цитостатиков (в том числе применяемых после эрибулина) [8–10]. В процессе терапии эрибулином опухолевые клетки теряли свои агрессивные характеристики за счет влияния препарата на реверсию эпителиально-мезенхимального механизма путем подавления активности генов, участвующих в данном процессе [11, 12].

В 2020 г. были представлены результаты клинического исследования японских авторов о влиянии эрибулина на характер метастазирования у больных мРМЖ [13]. Химиотерапию эрибулином в стандартной дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла получили 66 больных; 25,8 % — в качестве 1-й линии, 27,2 % — в качестве 2-й линии, 47 % — в качестве 3-й и более поздних линий терапии. Возраст больных составил 35–80 лет (медиана возраста — 54 года); люминальный HER2-отрицательный рак имели 65,2 %, трижды негативный подтип — 25,8 % больных; доминирующими

сайтами метастазирования были печень (57,6 %), легкие (53 %) и кости (43,9 %), поражение головного мозга диагностировано у 19,7 % пациентов. Авторы сравнили характер прогрессирования (появление новых очагов или увеличение размеров уже имеющихся) до начала терапии эрибулином с типом прогрессирования, развившегося на фоне терапии препаратом. На фоне терапии эрибулином отмечено 2-кратное сокращение появления новых очагов (с 49 до 25 %) как у больных с люминальным раком — с 43,8 до 21,6 %, так и при трижды негативном подтипе — с 75 до 29,4 %, $p < 0,05$. Основным характером прогрессирования на фоне химиотерапии эрибулином стало увеличение размеров уже имеющихся очагов (с 51 до 75 %). Данное исследование, по мнению авторов, на практике подтверждает феномен реверсии эпителиально-мезенхимального перехода на фоне терапии эрибулином, проявляющийся в виде потери способности опухоли к активной инвазии и метастазированию [13].

Накопление опыта использования эрибулина в рутинной практике привело к анализу ретроспективных данных, в которых оценена эффективность и безопасность химиотерапии эрибулином в различных клинических ситуациях, многие из которых не изучались в рамках регистрационных рандомизированных исследований. Несмотря на то что ретроспективные данные не являются рандомизированными, положительный популяционный опыт применения препарата весьма ценен.

Эффективность эрибулина в поздних линиях лечения мРМЖ: результаты реальной клинической практики

В серии ретроспективных популяционных исследований оценена эффективность и безопасность эрибулина в поздних линиях лечения у больных, получивших не менее 3 линий предшествующей химиотерапии мРМЖ. Выбор терапевтического режима в такой клинической ситуации весьма сложен: накопление резистентных клонов опухоли делает каждую последующую линию лечения менее эффективной, а ухудшение соматического статуса пациента еще больше сокращает резервы терапии. Именно поэтому выбор цитостатика, сочетающего противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности, весьма востребован.

Мультицентровое ретроспективное исследование TROTTER оценило эффективность эрибулина у 113 больных мРМЖ, получивших лечение в 10 итальянских клиниках [14]. Медиана возраста больных составила 62 года, 71,7 % пациентов имели висцеральные метастазы, медиана числа предшествующих линий химиотерапии перед эрибулином составила 3 (1–10). Несмотря на значимую предлеченность пациентов, частота объективного ответа на фоне терапии эрибулином составила 24 %, уровень клинической эффективности —

35,4 %. При медиане срока наблюдения за больными 29,6 мес медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,3 мес, а медиана ОВ — 11,6 мес. Авторы отмечают, что эффективность химиотерапии эрибулином не зависела от биологического подтипа РМЖ, сайтов метастазирования и предшествующих линий терапии, а профиль безопасности лечения был весьма приемлемым: нежелательные явления III–IV степени тяжести включали развитие нейтропении (19,4 %), астении (3,5 %), повышения уровня печеночных ферментов (1,8 %); фебрильная нейтропения отмечена всего в 0,9 % случаев [14].

В другое крупное ретроспективное итальянское исследование ESEMPiO было включено 497 больных из 39 итальянских центров; медиана возраста — 54,5 (24–79) года [15]. В структуре биологических подтипов преобладал гормоноположительный рак (79,9 %), трижды негативный подтип имели 13 % больных, HER2+ мРМЖ — 7,1 %. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенной стадии достигла 5; эрибулин назначался в качестве 3-й линии всего у 13,1 % больных, в качестве 4-й линии — у 19,3 %, в качестве 5-й и более поздних линий терапии — в 60,4 % случаев. Медиана числа проведенных циклов терапии эрибулином составила 4 (1–20). Медиана ОВ достигла 12,6 мес при назначении эрибулина в 3-й линии, 11,5 мес — в 4-й линии, и составила 9,7 мес при назначении в 5-й и более поздних линиях лечения. Авторы отмечают благоприятный профиль безопасности лечения эрибулином; отмена химиотерапии вследствие токсичности была редка (всего 9,2 % случаев) [15].

В 2021 г. были представлены результаты крупного мультицентрового ретроспективного исследования, в котором 272 пациента получали химиотерапию эрибулином с ноября 2019 г. по октябрь 2020 г. в 9 институтах Китая [16]. Медиана числа предшествующих эрибулину линий химиотерапии составила 4 (2–5); 94,9 % больных получали ранее таксаны, 82,7 % — антрациклины. Медиана возраста больных — 52 (28–78) года, рецидивирующий РМЖ был в 90 % случаев, люминальный HER2-отрицательный и трижды негативный подтипы были диагностированы в 55,5 и 32,7 % случаев соответственно. Висцеральные метастазы доминировали (у 79,4 % пациентов), включая поражение печени (51,8 %) и легких (47,4 %); поражение 3 зон и более имели 55,1 % пациентов. Медиана ВБП составила 4,1 мес, уровень объективного ответа — 17,6 %, клинической эффективности — 24,6 %, стабилизация заболевания отмечена в 44,1 % случаев. Среди прогностических факторов авторами выделены число сайтов метастазирования (1–2 против ≥ 3 — медиана ВБП 5,3 мес против 3,6 мес соответственно, $p = 0,023$), а также предшествующая терапия таксанами ≥ 6 мес против < 6 мес до начала терапии эрибулином (медиана ВБП — 6,5 мес

против 3,7 мес, $p = 0,048$). Профиль безопасности терапии был весьма благоприятным: наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (18 %), лейкопения (5,5 %) и анемия (1,1 %); случаи нейропатии были редки (всего 1,1 %); редукция дозы эрибулина потребовалась всего в 7 % случаев [16].

Таким образом, использование эрибулина в поздних линиях лечения мРМЖ демонстрирует хороший баланс между эффективностью и безопасностью терапии. Несмотря на предлеченность больных, химиотерапия эрибулином позволяет получить объективный ответ у 20–25 % пациентов, отсрочить время до последующего прогрессирования (медиана ВБП до 4,0 мес) и продлить жизнь пациентам (медиана ОВ около 1 года) при сохранении ее качества.

Эффективность эрибулина в ранних линиях лечения мРМЖ: результаты реальной клинической практики

Хороший баланс между противоопухолевой активностью и безопасностью терапии, а также эффективность эрибулина вне зависимости от биологического подтипа опухоли и сайтов метастазирования привели к активному накоплению опыта использования препарата в более ранних линиях лечения мРМЖ.

В мультицентровом наблюдательном исследовании VESPRY изучена эффективность эрибулина у 118 больных мРМЖ в качестве 3-й линии терапии [17]; медиана возраста женщин составила 58 лет, медиана числа проведенных циклов эрибулина — 5,5 (1–26). Авторы отмечают высокую эффективность препарата при всех клинических ситуациях. Медиана ВБП составила 5,5 мес в общей группе, 5,2 мес — в подгруппе пациентов с трижды негативным раком, 6,1 мес — у больных старше 65 лет, и 5,5 мес — при висцеральном поражении. Максимальный уровень объективных ответов зафиксирован при поражении центральной нервной системы (16 %) и метастатическом поражении печени (14,9 %) [17].

Весьма интересны результаты ретроспективного исследования TETRIS с включением 44 больных мРМЖ с трижды негативным подтипом; лечение эрибулином в качестве 2-й линии химиотерапии по поводу распространенной стадии проводилось с января 2013 г. по сентябрь 2019 г. в 14 центрах Италии [18]. Медиана возраста больных — 51 год, висцеральные метастазы имели 50 % пациенток, 2 и более сайта метастазирования — 71 %. Рецидивирующий РМЖ был у 89 % женщин; предшествующая химиотерапия (нео/адьювантное лечение или 1-я линия терапии мРМЖ) включала таксаны (86 %), антрациклины (61 %), карбоплатин (32 %), капецитабин (14 %); в 43 и 27 % случаев применялись 2- и 3-компонентные комбинации цитостатиков. По данным авторов, медиана ВБП на фоне предшест-

вующей 1-й линии химиотерапии составила 7 мес, на фоне терапии эрибулином в качестве 2-й линии — 3,5 мес, однолетняя ВБП — 16,7 %. Медиана ОВ равнялась 11,9 мес, 1 и 2 года пережили 43 и 12,7 % пациенток соответственно. Частичный ответ на терапию эрибулином имели 18,2 % больных, стабилизация была зафиксирована в 22,7 % случаев. Было отмечено, что пациентки с длительным ответом на предшествующую (1-ю) линию химиотерапии по поводу мРМЖ (срок до прогрессирования >10 мес) имели хороший ответ и на терапию эрибулином (ВБП >12 мес отмечена в 43 % случаев). При этом длительность ответа на 1-ю линию лечения до эрибулина (>6 мес против <6 мес) значимо коррелировала и с ОВ: однолетняя ОВ составила 58,7 % против 26,8 %, а 2-летняя — 14 % против 8,9 % в пользу пациенток с длительным ответом на предшествующее лечение, $p = 0,02$. Кроме того, статус ECOG на момент старта терапии эрибулином оказался вторым значимым прогностическим фактором: одно- и 2-летняя ОВ достигла 63,6 и 27,3 % (при статусе ECOG 0) против 26,7 и 0 % (при статусе ECOG 1–2), $p = 0,003$ [18].

Крупный опыт использования эрибулина в ранних линиях лечения был представлен в 2021 г. S. Mougalian и соавт.: в анализ вошло 513 женщин с мРМЖ, получивших лечение эрибулином в США с января 2011 г. по декабрь 2017 г. [19]. Медиана возраста больных составила 59 лет, в статусе ECOG 0–1 были 61 % пациенток, поражение печени и легких имели 57 и 67 % пациенток соответственно, метастазы в головной мозг отмечены в 4,3 % случаев, трижды негативный рак диагностирован у 49,9 % пациенток. Эрибулин назначался в качестве 3-й линии химиотерапии мРМЖ в 78 % случаев; медиана продолжительности терапии составила 5,5 мес для общей группы и 5,4 мес — для подгруппы трижды негативного РМЖ. Авторы отмечают, что терапия эрибулином была весьма эффективной как для общей группы (уровень объективного ответа достиг 54,4 %, медиана ВБП — 6,1 мес, медиана ОВ — 10,6 мес), так и для подгруппы трижды негативного РМЖ (уровень объективного ответа — 55,1 %, медиана ВБП — 5,8 мес, медиана ОВ — 9,8 мес); 1 год без прогрессирования пережили 19,2 % больных в общей группе и 15,4 % пациенток с трижды негативным подтипом. Показатели одно-, 2- и 3-летней ОВ составили 43,9, 23,9 и 13,8 % (общая группа) и 40,3, 17,6 и 9 % (подгруппа трижды негативного мРМЖ) [19].

Максимальный опыт применения эрибулина имеет Япония; в 2020 г. были представлены результаты крупнейшего национального ретроспективного исследования NCT02371174 по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у 637 пациентов, получивших лечение с 2014 по 2016 г. и прослеженных не менее 2 лет [20]. Пациенты в исследовании получили лечение эрибулином в качестве 1-й и 2-й линии

химиотерапии мРМЖ в половине случаев (142 и 177 больных соответственно), препарат назначался в качестве 3-й и последующих линий у 317 пациентов. Преобладали больные с люминальным HER2-отрицательным раком (72,5 %), трижды негативный рак диагностирован в 24,6 % случаев; среди сайтов метастазирования доминировали метастазы в кости (56,4 %), печень (48 %) и легкие (40,2 %). Интересно, что только 56,5 % пациентов, перенесших терапию эрибулином, были в статусе ECOG 0, в каждом 3-м случае был отмечен статус ECOG 1, у 6 % больных – ECOG 2; в исследование было включено также 5 (0,8 %) пациентов в статусе ECOG 3. Среднее число полученных циклов эрибулина составило 7,7 (от 1 до 36; медиана – 5), медиана относительной интенсивности дозы эрибулина – 0,74; редукция дозы препарата потребовалась 16 % больных. Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 15,6 мес; 1 и 2 года пережили 58,2 и 35,9 % больных соответственно. Для пациентов, получивших препарат в 1-й линии химиотерапии, данные показатели составили 22,8 мес (медиана ОВ), 71,6 и 48,3 % (одно- и 2-летняя ОВ); в случае применения эрибулина во 2-й линии – 16,3 мес, 58,2 и 37 % соответственно, а при назначении в 3-й и последующих линиях – 12,6 мес, 52 и 29,5 % соответственно. Авторы отмечают благоприятный профиль безопасности лечения; нежелательные явления \geq III степени тяжести отмечены у 61,7 % больных, среди которых доминировала нейтропения (49,5 %) [20].

Таким образом, использование эрибулина в ранних линиях лечения мРМЖ позволяет получить максимально высокие результаты лечения; чрезвычайно важно, что препарат демонстрирует эффективность при разных сайтах метастазирования и различных биологических подтипах РМЖ, что делает его универсальным в различных клинических ситуациях.

Эффективность эрибулина при висцеральных метастазах

Поражение висцеральных органов – весьма неблагоприятный фактор прогноза, особенно в случае дебюта манифестации мРМЖ. Причем поражение печени является весьма агрессивным сайтом метастазирования, 2-кратно повышая риск смерти у больных РМЖ [21]. Именно поэтому интерес к оценке эффективности различных противоопухолевых агентов, включая эрибулин, у больных с висцеральным метастазированием весьма высок.

В 2020 г. были представлены дополнительные данные рандомизированных исследований 301 и 305, а именно анализ выживаемости больных при различных сайтах метастазирования [22]. Пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с локализацией опухолевых очагов (кости/печень/лимфатические узлы/легкие); также выделена подгруппа мягкотканых метастазов, куда вошли больные с поражением

грудной стенки, кожи или молочной железы. В анализ включено 1864 больных (762 – из исследования 301 и 1102 – из исследования 305), из которых получили химиотерапию эрибулином 1062 пациентки, контрольная группа получала капецитабин или терапию по выбору врача. Авторы отметили преимущество в ОВ у больных, получивших лечение эрибулином по сравнению с контрольной группой – 14,9 мес против 12,9 мес, ОР 0,86; различия были значимы при метастазах в кости – 14,6 мес против 12,5 мес, ОР 0,76; при метастазах в лимфатические узлы – 14,4 мес против 11,8 мес, ОР 0,82; при мягкотканых очагах – 15,5 мес против 11,2 мес, ОР 0,81 и, что наиболее существенно, при метастазах в печени – 13,4 мес против 11,3 мес, ОР 0,84. Интересно, что при анализе биологических подтипов оказалось, что у больных с люминальным HER2-отрицательным раком статистически значимое преимущество эрибулина в увеличении ОВ отмечено для больных с метастазами в печени (14,4 мес против 12,5 мес, ОР 0,81) и с костными очагами (14,7 мес против 13,5 мес, ОР 0,79), в то время как при гормоноотрицательном РМЖ значимая пролонгация ОВ при терапии эрибулином по сравнению с контрольной группой отмечена практически во всех подгруппах, включая метастазы в кости (13,8 мес против 8,6 мес, ОР 0,62), легкие (11,3 мес против 8,7 мес, ОР 0,77), лимфатические узлы (11,6 мес против 8,8 мес, ОР 0,69), мягкотканые очаги – 12,2 мес против 8,7 мес, ОР 0,70. Очень примечательно, что доля изменения суммы диаметров таргетных очагов при терапии эрибулином была весома как при висцеральном поражении (66 % – при метастазах в печени, 63 % – при метастазах в легкие), так и при невисцеральном поражении (68 % – при поражении лимфатических узлов, 65 % – при мягкотканых метастазах). Таким образом, авторы доказали эффективность эрибулина (как непосредственную, так и долгосрочную) при различных локализациях метастазов, в том числе при поражении печени и легких [22].

Отдельный анализ эффективности различных режимов химиотерапии при висцеральных метастазах был проведен S. Kazmi и соавт. в 2020 г. [23]. Для анализа использована электронная база данных Cancer Treatment Centers of America (CTCA) с 01.2012 по 10.2018 с включением 443 больных. Все больные в исследовании имели подтвержденный мРМЖ с поражением легких и/или печени, получали в качестве 3-й линии лечения эрибулин ($n = 229$), гемцитабин ($n = 134$) или капецитабин ($n = 80$). Следует отметить, что по ключевым характеристикам группы пациенток, получивших лечение различными цитостатиками, были очень схожи. Медиана возраста больных составила 55 лет; статус ECOG 0–1 имели 69 % больных; гормоноположительный HER2-отрицательный мРМЖ имели большинство больных (62 %), трижды негативный рак – 29 %. При сравнении результатов лечения больных

авторы отмечают, что в общей группе медиана ОВ была максимальной у пациенток, получивших терапию эрибулином, по сравнению с гемцитабином и капецитабином (9,8 мес против 7,2 мес против 9,1 мес соответственно). У пациенток с трижды негативным раком эрибулин демонстрирует тренд в увеличении выживаемости по сравнению с гемцитабином (ОР 0,82) и капецитабином (ОР 0,77), в то время как у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным мРМЖ отмечено преимущество эрибулина только перед гемцитабином (ОР 0,69), но не перед капецитабином (ОР 1,04). Авторы проанализировали показатели одно- и 2-летней ОВ и получили интересные результаты: при терапии эрибулином данные показатели были максимально высоки как в общей группе пациенток (38 и 7 % соответственно), так и при трижды негативном подтипе (35 и 8 % соответственно) и гормоноположительном HER2-отрицательном раке (42 и 7 % соответственно). При терапии гемцитабином показатели ОВ в общей группе оказались ниже по сравнению с эрибулином (30 и 7 % соответственно), так же как и у больных с трижды негативным раком (31 и 3 %) и люминальным РМЖ (27 и 3 % соответственно). При терапии капецитабином полученные показатели одно- и 2-летней ОВ также уступали эрибулину: в общей группе больных — 30 и 10 % соответственно, у больных с трижды негативным раком — 25 и 15 % соответственно, и при люминальном HER2-отрицательном варианте — 24 и 7 % соответственно. Таким образом, монотерапия эрибулином в качестве 3-й линии лечения в рутинной практике оказалась эффективнее гемцитабина и капецитабина при висцеральных метастазах вне зависимости от биологического подтипа опухоли [23].

Эффективность эрибулина при метастазах в головной мозг

Число больных РМЖ с поражением головного мозга прогрессивно увеличивается год за годом, что, с одной стороны, связано с улучшением возможностей диагностики, а с другой — с увеличением продолжительности жизни пациентов с распространенной стадией и «доживанием» их до манифестации церебральных метастазов. Метастазы в головной мозг являются наиболее неблагоприятным сайтом метастазирования при РМЖ с точки зрения как течения и симптомов заболевания, так и прогноза, поэтому поиск эффективных цитостатиков с благоприятным профилем безопасности становится весьма актуальной задачей [24].

Эффективность эрибулина у больных с метастазами в головной мозг изучена в нескольких ретроспективных исследованиях. Так, в исследовании A. Fabi и соавт. терапия эрибулином проведена 78 больным мРМЖ, из которых 18 имели метастазы в головной мозг; клиническая эффективность препарата в цереб-

ральных очагах достигала 47 % и не зависела от биологического подтипа опухоли [25].

Схожие данные представлены в работе испанских коллег: у 20 из 95 больных мРМЖ, получивших лечение эрибулином, были выявлены метастазы в головной мозг. Частичный ответ и стабилизацию интракраниальных очагов имели 20 и 25 % больных соответственно [26].

Заслуживают особого внимания результаты итальянского популяционного исследования EBRAIM, в котором эффективность терапии эрибулином изучена у 34 больных РМЖ с поражением головного мозга [27]; следует отметить, что в большинстве случаев (65 %) эрибулин применялся во 2-й или 3-й линии лечения. Когорта пациенток была молодой (медиана возраста — 49 лет), висцеральные метастазы имели 91 % пациенток, люминальный HER2-отрицательный и трижды негативный подтипы опухоли были диагностированы в 58,8 и 29,4 % случаев соответственно. Менее 50 % пациенток имели единичные церебральные очаги, у 47 % больных отмечено множественное поражение головного мозга, у 5,8 % — лептоменингеальное поражение; лучевое лечение на область головного мозга использовано в 67,6 % случаев перед началом химиотерапии эрибулином. Лечение оказалось весьма продуктивным: клиническая эффективность получена у половины больных; объективный ответ отмечен в 26 % случаев, включая полный ответ у 9 % больных; стабилизацию болезни имели 23 % пациенток. Ответ на терапию эрибулином по интракраниальным очагам был также весом: объективный ответ имели 14 % больных (включая полный регресс метастазов в 7 % случаев), стабилизацию процесса — 34 %. Клиническая эффективность была стойкой (в течение 3 и 6 мес) у 41 и 21 % пациенток соответственно, а у пациентки с лептоменингеальным процессом частичный ответ на терапию эрибулином сохранялся на протяжении 9,2 мес. Медиана времени до появления новых интракраниальных метастазов составила 5 мес, до экстракраниального прогрессирования — 4 мес. Авторы отмечают весьма благоприятный профиль безопасности лечения эрибулином: нейтропения III–IV степени тяжести отмечена у 29 % больных; другие нежелательные явления отмечены менее чем в 10 % случаев [27].

Эффективность эрибулина у пациенток пожилого возраста

Лечение мРМЖ у больных пожилого возраста представляется весьма нетривиальной задачей современной онкологии; назначение цитостатической терапии требует соблюдения особого баланса между эффективностью и безопасностью лечения. Именно поэтому результатам лечения эрибулином больных старшей возрастной группы уделяется особое внимание как в рамках рандомизированных исследований, так и при анализе ретроспективных данных.

Оценка эффективности терапии эрибулином в разных возрастных группах была проведена в объединенном анализе данных из 3 рандомизированных исследований (EMBRACE, исследование 201 и 211) [28]; 827 больных получили терапию эрибулином, среди которых 253 больных были моложе 50 лет, 289 — в возрасте 50–59 лет, 206 — в возрасте 60–69 лет, 79 — в возрасте ≥ 70 лет [9]. Анализ не показал различий в эффективности терапии эрибулином в данных возрастных группах: медиана ОВ составила 11,8; 12,3; 11,7 и 12,5 мес соответственно, $p = 0,82$. Схожими в различных возрастных группах были медиана ВБП (3,5; 2,9; 3,8 и 4,0 мес соответственно, $p = 0,42$), уровень достижения объективного ответа (12,7; 12,5; 6,3 и 10,1 % соответственно) и клиническая эффективность (20,2; 20,8; 20,4 и 21,5 % соответственно). Важно, что частота развития нежелательных явлений также была идентичной в разных возрастных группах. Таким образом, эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных в возрасте ≥ 70 лет соответствует таковой в других возрастных группах, что делает не только возможным, но и целесообразным применение препарата в данной клинической ситуации [28].

В 2017 г. были представлены результаты крупного ретроспективного исследования REPROLINE, в котором 446 больных мРМЖ получили химиотерапию эрибулином в 12 онкологических клиниках Франции в период с октября 2014 г. по февраль 2017 г. [29]. Авторами выделены 2 группы больных: в возрасте до 70 лет ($n = 363$) и старше 70 лет ($n = 83$); группы были сопоставимы по характеристикам опухолей, числу зон опухолевого поражения и предшествующих линий химиотерапии (медиана — 2). В обеих группах пациенты получили одинаковое число циклов терапии эрибулином (медиана — 4) и имели идентичные результаты эффективности. Так, медиана ВБП у пациенток пожилого возраста и более молодой группы составила 3,7 мес против 3,67 мес, ОР 0,972; медиана ОВ — 10,7 мес против 10,7 мес, ОР 0,997. Профиль нежелательных явлений был весьма схож между группами; нейтропения III–IV степени была отмечена у 22,9 % (больных моложе 70 лет) против 15,7 % (старше 70 лет), слабость — у 6,5 % против 13,3 %, нейротоксичность — у 4,4 % против 3,6 %; терапия эрибулином была прекращена из-за токсичности у 9,6 % больных в каждой группе. Таким образом, авторы подчеркивают, что эффективность химиотерапии эрибулином не зависит от возраста пациенток, а у больных старшей возрастной группы лечение является не только эффективным, но и безопасным [29].

Аналогичные данные представлены R. Lusa и соавт. в 2020 г. [30]; в наблюдательном исследовании была оценена эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных старше 70 лет с резистентным к антрациклам и таксанам мРМЖ; эрибулин вводился

в дозе 1,23 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. Частичный ответ на терапию имели 18 % больных, стабилизацию болезни — 40 %; медиана ВБП и ОВ в данном исследовании составила 3,2 и 12,8 мес. Интересным нюансом данного исследования была оценка динамики уровня маркера крови СА 15–3 в процессе терапии эрибулином; авторы отметили, что снижение уровня СА 15–3 более чем на 50 % ассоциируется с увеличением ВБП. Кроме того, терапия эрибулином приводила к уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни у 47 % больных согласно анализу с применением опросника EORTC QLQ-C30 [30].

В 2020 г. был представлен объединенный анализ 5 исследований с включением 301 больной старшей возрастной группы (≥ 70 лет), получившей лечение эрибулином по поводу мРМЖ [31]. Объективный ответ на терапию эрибулином достигнут у 23,2 % больных, контроль болезни — у 47 %; медиана ВБП и ОВ составила 4,8 и 13,1 мес соответственно. Профиль безопасности лечения был довольно благоприятным; частота нежелательных явлений III–IV степени была невысока: нейтропения отмечена у 0–49 %, слабость — у 5,0–16,5 %, нейротоксичность — у 0–10,1 %. Редукция дозы эрибулина потребовалась в 40 % случаев. Авторы резюмируют, что профиль эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у пациентов пожилого возраста соответствует общепопуляционному; препарат демонстрирует хороший баланс между эффективностью и безопасностью при предлеченном мРМЖ [31].

Российский опыт использования эрибулина в рутинной практике

Накопление опыта использования эрибулина в рутинной практике онкологов России позволило провести крупный популяционный анализ эффективности и безопасности терапии препаратом у 459 российских женщин из 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений нашей страны с 2014 по 2018 г. [32]. Все пациентки имели мРМЖ и получали терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в РФ показаниями к применению препарата (2-я и последующие линии химиотерапии предлеченного антрациклами и таксанами мРМЖ) в стандартном режиме — 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. В российском исследовании 83 % больных имели HER2-отрицательный рак (49,9 % — люминальный подтип и 33,1 % — трижды негативный); висцеральное поражение диагностировано у большинства больных (73 %), причем метастатическое поражение 3 зон и более отмечено в 41,6 % случаев. Предшествующая химиотерапия антрациклами и таксанами использовалась у 94 % больных, в 38 % случаев пациенты также получали капецитабин; медиана числа предшествующих линий лечения по поводу мРМЖ — 2. Объективный эффект

на фоне терапии эрибулином отмечен в 20,5 % случаев (полный ответ — 3,2 %, частичный — 17,3 %); стабилизацию заболевания имели 52,7 % женщин, причем в 20 % случаев — длительностью >6 мес. Частота объективного ответа в группе люминальных опухолей была выше по сравнению с трижды негативными опухолями: 23,5 % против 15,8 %; контроль роста опухоли — 76,9 % против 67,8 % соответственно; $p < 0,05$. Медиана ВБП составила 4,83 мес (5,17 мес — при люминальном раке и 4,0 мес — при трижды негативном подтипе). Следует отметить, что максимальная эффективность препарата отмечена при использовании в ранних линиях лечения (≤ 3 линии): частота объективного ответа и контроля роста опухоли достигла 24,2 и 82,2 % соответственно, а медиана ВБП составила 5,07 мес; при применении эрибулина в 4-й и последующих линиях уровень объективного ответа составил 15,4 %, контроль роста опухоли — 58,6 %, а медиана ВБП — 4,27 мес, $p < 0,05$. Кроме того, в 19 % случаев была отмечена «особая чувствительность» к эрибулину: объективный ответ имели 48,6 % больных, длительную стабилизацию сроком 8 мес и более — 51,4 %; причем данный феномен не зависел от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов. Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; редукция дозы на 1 уровень потребовалась всего в 14 % случаев [32].

Благодаря крупной выборке российских женщин, получивших лечение эрибулином в рамках рутинной клинической практики, были проведены важные анализы эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях, в том числе у пациенток пожилого возраста и у больных с метастазами в головной мозг. В российском объединенном анализе была весьма весомой группа больных старше 60 лет (133 случая, 24,6 %); эффективность эрибулина у пациенток пожилого возраста была идентична таковой у больных моложе 60 лет. Так, частота объективного ответа составила 18,8 % против 21,3 %, медиана ВБП — 4,27 мес против 5,1 мес, $p = 0,156$. Профиль безопасности терапии был благоприятным и не зависел от возраста женщин [32].

Особый интерес представляет анализ подгруппы больных ($n = 35$) с метастатическим поражением головного мозга [33]; медиана возраста женщин составила 52 года, в большинстве случаев (68,6 %) пациентки имели 2 и более зоны метастатического поражения, лучевая терапия на область головного мозга (дистанционная или стереотаксическая) использована в 62,8 % случаев до начала лечения эрибулином и в 5,8 % случаев — во время химиотерапии эрибулином. Клиническая эффективность терапии эрибулином у больных с метастазами в головной мозг составила 48,6 %, включая частичный ответ у 20 % больных; стабилизация болезни отмечена у 62,9 % больных, контроль роста

опухоли — в 82,9 % случаев. Очень важно, что эффективность терапии эрибулином не зависела от применения лучевой терапии на область головного мозга; медиана ВБП в общей группе — 4,1 мес, у пациенток после лучевой терапии — 4,1 мес, без лучевой терапии — 3,47 мес, $p = 0,798$. Таким образом, применение эрибулина при метастазах в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных [33].

Второй объединенный российский анализ по применению эрибулина в рутинной практике представлен в 2021 г. и касался только пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным мРМЖ, которые ранее получали ингибиторы CDK4/6 [34]. В анализ включено 54 больных, которые получали лечение эрибулином в 24 онкологических учреждениях нашей страны в течение последних лет. Все пациенты имели люминальный HER2-отрицательный мРМЖ, по поводу которого получали комбинированную эндокринотерапию с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклибом или рибоциклибом), на фоне которой имели прогрессирование (в первые 6 мес — в 51,9 % случаев, а в срок от 6 до 38 мес — в 48,1 % случаев). Медиана возраста больных составила 56 лет; 75,9 % пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1 % — первично-диссеминированный РМЖ; химиотерапия антрациклинами и таксанами предшествовала эрибулину в 94,4 % случаев, висцеральные метастазы на момент начала терапии эрибулином имели 89,1 % пациенток (метастазы в печень — 65,5 %, в легкие — 52,8 %), опухолевое поражение головного мозга — 7,5 % больных. Следует отметить, что у большинства пациенток (90,7 %) эрибулин применялся в начальных линиях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного мРМЖ: во 2-й линии — у 61,1 %, в 3-й линии — у 29,6 %, в поздних линиях (4-я и 5-я) эрибулин назначался крайне редко — всего у 7,4 и 1,9 % пациенток соответственно. Число проведенных курсов химиотерапии эрибулином составило от 1 до 44, медиана — 8, среднее число — 10,5. При медиане срока наблюдения за больными 11,5 (3–36) мес авторами получены следующие результаты: частичный ответ отмечен в 24,4 % случаев, стабилизация — в 66,7 % случаев, прогрессирование — у 8,9 % больных. Медиана ВБП на фоне терапии эрибулином составила 10,0 мес; 6-месячная, одно- и 2-летняя ВБП — 79,5; 44,8 и 26,5 % соответственно. При медиане наблюдения 11,5 мес остаются живы 92,6 % больных, а 55,6 % пациенток продолжают химиотерапию эрибулином. Чрезвычайно важно, что препарат оказался эффективным вне зависимости от возраста больных, полученного ранее лечения, наличия висцеральных метастазов и поражения печени. Профиль безопасности был благоприятным; нежелательные явления отмечены у 34,5 % больных, что потребовало коррекции дозы в 18,5 % случаев [34].

Результаты представленного объединенного наблюдательного российского исследования перекликается с данными крупного американского наблюдательного исследования EMPOWER, в котором 395 пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ получали эрибулин после прогрессирования на фоне применения ингибиторов CDK4/6 [35]. В группе больных, получивших химиотерапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (3-я линия химиотерапии по поводу распространенной стадии, после антрациклинов и таксанов), было 135 пациенток, которые в 92,6 % случаев имели висцеральные метастазы. Авторами отмечена высокая эффективность эрибулина в такой сложной клинической ситуации: объективный ответ отмечен в 26,7 %, клиническая эффективность – в 54,1 % случаев, медиана ВБП не была достигнута, а показатель 6-месячной ВБП составил 70,4 % [34, 35].

Заключение

Таким образом, результаты объединенных российских анализов демонстрируют эффективность эрибулина в различных клинических ситуациях: у пациенток с предлеченным РМЖ, с висцеральными метастазами и поражением головного мозга, в разных возрастных группах (включая пожилых пациенток), а также у больных с гормонорезистентным вариантом заболевания после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами CDK4/6. Эти данные весьма схожи не только с результатами проведенных ранее регистрационных рандомизированных исследований, но и с результатами популяционных анализов. География проведения ретроспективных исследований по оценке эффективности химиотерапии эрибулином в рутинной практике весьма широка, что еще раз подтверждает сохраняющийся высокий интерес к препарату онкологов всего мира.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 29.11.2018). [Instructions for the medical use of the drug Halaven (RU LP-001782 of 28.07.2012, with changes of 29.11.2018). (In Russ.)].
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
4. Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Рак молочной железы. Современная онкология 2021;23(1): 5–40. [Zhukova L.G., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(1):5–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823.
5. 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;377:914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
6. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. 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.
7. Pivot X., Im S., Guo M. et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate *versus* capecitabine. *Breast Cancer* 2018;25(3):370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4.
8. Cortes J., Schoffski P., Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018;70:190–8.
9. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014;105(10):1334–42.
10. Ozawa Y., Okamoto K., Adachi M. et al. Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. Presented at: EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 18–21, 2014, Spain, Barcelona.
11. Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014;110:1497–505.
12. Dezs Z., Oestreicher J., Weaver A. et al. Gene expression profiling reveals epithelial mesenchymal transition (EMT) genes can selectively differentiate eribulin sensitive breast cancer cells. *PLoS One* 2014;9:e106131.
13. Takaaki F., Shoko T., Yuko N. et al. Eribulin suppresses new metastases in patients with metastatic breast cancer. *In Vivo* 2020;34:917–21. DOI: 10.21873/in vivo.11858.
14. Garrone O., Montemurro F., Saggia Ch. et al. Eribulin in pretreated metastatic breast cancer patients: results of the TROTTER trial – a multicenter retrospective study of eribulin in real life. *SpringerPlus* 2016;5:59. DOI: 10.1186/s40064-016-1700-0.
15. Barni S., Fontanella C., Livraghi L. et al. A broad Italian experience with eribulin mesylate in metastatic breast cancer patients: the ESEMPIO study. Abstract e11539. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e11539.
16. Zhao Y., Xie N., Li W. et al. Real-world effectiveness of eribulin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer in China: a multicenter retrospective study. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1–13. DOI: 10.1177/17588359211030210.
17. Adamo V., Ricciardi G., Giuffrida D. et al. Eribulin mesylate use as third-line therapy in patients with metastatic breast cancer (VESPRY): a prospective, multicentre, observational study. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1–7. DOI: 10.1177/1758835919895755.
18. Krasniqi E., Pizzuti L., Valerio M. et al. Second-line eribulin in triple negative metastatic breast cancer patients. Multicentre retrospective study: The TETRIS Trial. *Int J Med Sci* 2021;18(10):2245–50. DOI: 10.7150/ijms.54996.
19. Mougalian S., Kish J., Zhang J. et al. Effectiveness of eribulin in metastatic breast cancer: 10 years of real-world clinical experience in the United States. *Adv Ther* 2021;38:2213–25. DOI: 10.1007/s12325-020-01613-6.

20. Inoue K., Takahashi M., Mukai H. et al. Effectiveness and safety of eribulin in Japanese patients with HER2-negative, advanced breast cancer: a 2-year post-marketing observational study in a real-world setting. *Invest New Drugs* 2020;38(5):1540–9. DOI: 10.1007/s10637-019-00890-546.
21. Haeyoung K., Doo Ho Ch., Won P. et al. Prognostic factors for survivals from first relapse in breast cancer patients: analysis of deceased patients. *Radiat Oncol J* 2013;31(4):222–7. DOI: 10.3857/roj.2013.31.4.222.
22. O'Shaughnessy J., Cortes J., Twelves C. et al. Efficacy of eribulin for metastatic breast cancer based on localization of specific secondary metastases: a post hoc analysis. *Sci Rep* 2020;10:11203. DOI: 10.1038/s41598-020-66980-0.
23. Kazmi S., Chatterjee D., Raju D. et al. Overall survival analysis in patients with metastatic breast cancer and liver or lung metastases treated with eribulin, gemcitabine, or capecitabine. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184:559–65. DOI: 10.1007/s10549-020-05867-0.
24. Saunus J.M., McCart Reed A.E., Leong Lim Zh., Lakhani S.R. Breast cancer brain metastases: clonal evolution in clinical context. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):152. DOI: 10.3390/ijms18010152.
25. Fabi A., Moscetti L., Ciccarese M. et al. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer patients and clinical/biological feature correlations: impact on the practice. *Future Oncol* 2015;11(3):431–8. DOI: 10.2217/fon.14.271.
26. Sirvén M., Fernández-Ortega A., Stradella A. et al. Real-world efficacy and safety of eribulin in advanced and pretreated HER2-negative breast cancer in a Spanish comprehensive cancer center. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20(1):68. DOI: 10.1186/s40360-019-0367-x.
27. Fabi A., Terrenato I., Vidiri A. et al. Eribulin in brain metastases of breast cancer: outcomes of the EBRAIM prospective observational trial. *Future Oncol* 2021;17(26):3445–56. DOI: 10.2217/fon-2021-0300.
28. Muss H., Cortes J., Vahdat L. et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014;19(4):318–27. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0282.
29. Martin-Babau J., Robert M., Seegers V. et al. Eribulin is safe and efficient in metastatic breast cancer in elderly patients. Results from the REPROLINE multicentric retro-prospective cohort. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)37723-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)37723-1/pdf).
30. Luca R., Alu M., Genova G. et al. Use of eribulin mesylate as second-line therapy in elderly patients with HER2 negative metastatic breast cancer (MBC): efficacy, tolerability and quality of life. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2020;24:12727–34.
31. Pedersini R., Mauro P., Amoroso V. et al. Efficacy of eribulin mesylate in older patients with breast cancer: a pooled analysis of clinical trial and real-world data. *J Geriatr Oncol* 2020;11(6):976–81. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.03.021.
32. 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. [Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: data from many years of experience from real clinical practice in Russia. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(1):12–23. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250.
33. Колядина И.В., Булавина И.С., Петкау В.В. и др. Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт. *Современная онкология* 2019;21(2):17–24. [Kolyadina I.V., Bulavina I.S., Petkau V.V. et al. Potential of using eribulin in metastatic brain lesions in breast cancer patients: scientific background and Russian clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(2):17–24. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395.
34. Колядина И.В., Абидова Н.Р., Акopian A.A. и др. Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики. *Современная онкология* 2021;23(1):68–76. [Kolyadina I.V., Abidova N.R., Akopyan A.A. Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer, pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769.
35. Mougalian S.S., Feinberg B.A., 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. DOI: 10.2217/fon-2019-0537.

ORCID автора / ORCID of authorИ.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.**Financing.** The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.**Статья поступила:** 03.08.2021. **Принята к публикации:** 04.10.2021.**Article submitted:** 03.08.2021. **Accepted for publication:** 04.10.2021.