

Новые возможности улучшения продолжительности и качества жизни: эрибулин в лечении больных диссеминированным раком молочной железы

Т.Ю.Семиглазова^{✉1,2}, В.А.Клюге¹, В.В.Семиглазов^{1,3}, Г.М.Телетаева¹, П.В.Криворотко^{1,2}, Г.А.Дашян¹, Р.М.Палтуев¹, Е.В.Ткаченко¹, Р.В.Донских¹, В.Ф.Семиглазов^{1,2}

¹ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Начиная с 1990-х годов критерием эффективности лечения больных метастатическим/диссеминированным раком молочной железы (мРМЖ) помимо общей выживаемости становится качество жизни – физическое, социальное, психическое и эмоциональное состояние больного. До недавнего времени, в отсутствие стандартов лекарственного лечения после исчерпанных возможностей антрациклин-таксансодержащей терапии мРМЖ, выбор дальнейшей тактики основывался на отдельных нерандомизированных исследованиях и собственной интуиции онколога. Эрибулина мезилат (эрибулин) – химиотерапевтический агент, впервые подтвердивший свою эффективность в двух крупных рандомизированных исследованиях. В 1-м из них были доказаны достоверное увеличение общей выживаемости и сохранение качества жизни в общей популяции больных мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны. Во 2-м исследовании было продемонстрировано преимущество эрибулина у больных с трижды негативным и люминальным В-HER2-негативным подтипами мРМЖ.

Ключевые слова: общая выживаемость, качество жизни, метастатический рак молочной железы, трижды негативный подтип, эрибулин.

✉tsemiglazova@mail.ru

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Клюге В.А., Семиглазов В.В. и др. Новые возможности улучшения продолжительности и качества жизни: эрибулин в лечении больных диссеминированным раком молочной железы. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 27–33.

New opportunities to improve of duration and quality of life: eribulin in the treatment of patients with advanced breast cancer

T.Yu.Semiglazova^{✉1,2}, V.A.Klyuge¹, V.V.Semiglazov^{1,3}, G.M.Teletaeva¹, P.V.Krivorotko^{1,2}, G.A.Dashyan¹, R.M.Paltuev¹, E.V.Tkachenko¹, R.V.Donskikh¹, V.F.Semiglazov^{1,2}

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaia, d. 68;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Since 1990-s the efficiency of treatment of patients with metastatic/advanced breast cancer (MBC) was started to evaluate not only by overall survival but also by quality of life which is characterized by physical, social, mental and emotional condition of the patient. As there are no standards of system treatment for MBC after anthracyclines and taxanes, choice of further tactics was based on separate randomized trials and own intuition of the oncologist until recently. Eribulin mesylate (eribulin) became the first chemotherapy agent, confirmed to be effective in two large randomized trials: in first of them a significant increase of overall survival and the preservation of quality of life were shown in population of patients with MBC progressing after treatment including anthracycline antibiotics and taxanes. In second trial advantage of the drug was registered in patients with triple negative and luminal B HER2-negative MBC subtypes.

Key words: overall survival, quality of life, metastatic breast cancer, triple negative subtype, eribulin.

✉tsemiglazova@mail.ru

For citation: Semiglazova T.Yu., Klyuge V.A., Semiglazov V.V. et al. New opportunities to improve of duration and quality of life: eribulin in the treatment of patients with advanced breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 27–33.

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее частым онкологическим заболеванием у женщин, при этом у каждой 10-й пациентки выявляется первично-метастатическая форма заболевания (F.Cardoso и соавт., 2015). Несмотря на многообразие препаратов для системного лечения метастатического РМЖ (мРМЖ), 5-летний рубеж переживает лишь одна пациентка из пяти (5-летняя выживаемость больных не превышает 25%) [N.Howlader и соавт., 2013]. Поэтому метастатический/диссеминированный РМЖ остается хроническим неизлечимым заболеванием. Проводимая неоадьювантная и адьювантная химиотерапия снижает риск смерти больных РМЖ, однако частое использование при этом антрациклиновых антибиотиков и таксанов существенно обедняет выбор схем лечения при развитии отдаленных метастазов (В.Ф.Семиглазов и соавт., 2013). Таким образом, критерием эффективности лечения больных мРМЖ помимо общей выживаемости является сохранение достойного качества жизни (КЖ) – физического, социального, психического и эмоционального состояния больного (Т.И.Ионова и соавт., 2000; Т.Ю.Семиглазова и соавт., 2013, 2015).

До недавнего времени, в отсутствие стандартов лекарственного лечения после исчерпанных возможностей антрациклин-таксансодержащей терапии мРМЖ, выбор дальнейшей тактики основывался на отдельных нерандомизированных исследованиях и собственной интуиции онколога (P.Greenberg и соавт.; M.Belfiglio и соавт.). С каждой последующей линией химиотерапии ответ на лечение постепенно уменьшается. У пациентов с мРМЖ, получивших ранее до 2 линий лекарственной терапии, эффективность лечения может снизиться на 15% и более, что связано с большей кумулятивной токсичностью и сравнительно низкой общей выживаемостью (I.Park и соавт., 2008). Именно поэтому терапия, обладающую наиболее высоким лечебным потенциалом, целесообразно начинать в максимально ранние сроки, не откладывая ее на перспективу, поскольку, как показывают наблюдения (рис. 1), больные до этой перспективы могут и не дожить. Так, в исследовании E.Martinez (2015 г.) 95,3% пациентов с мРМЖ получили лечение препаратами 1-й линии (4,7% пациентов с первичным мРМЖ не подверглись противоопухолевому лекарственному лечению) и практически 1/2 (41,8%) больных прекратили лечение до начала терапии препаратами 3-й линии!

В такой ситуации оценка симптомов, которые регистрирует сам пациент в опросниках по КЖ, является важной дополнительной информацией для сравнения эффективности и токсичности выбранного лечения. Кроме того, включение опросников КЖ в отчетность о токсичности в клинических испытаниях рекомендуется для более тщательного выявления индивидуальных побочных эффектов (M.Di Maio и соавт., 2014; E.Basch и соавт., 2010). Побочные эффекты лечения (даже незначительные) могут отрицательно сказаться на самочувствии пациента (C.Brettschneider и соавт., 2011; E.Reed и соавт., 2012). Например, даже умеренные эметогенный эффект (тошнота и рвота) и диарея не опасны для жизни, но значимо ухудшают КЖ (E.Ballatori и соавт., 2003). В отличие от этого неосложненная нейтропения зачастую не вызывает клини-

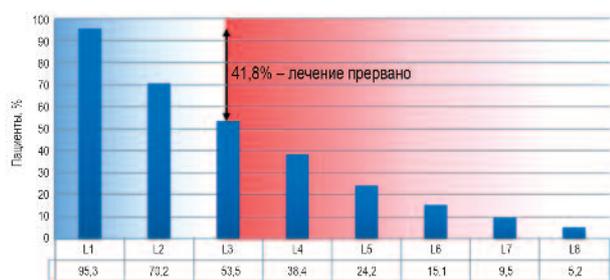
чески значимых симптомов. Таким образом, оценка КЖ по опросникам – простой, надежный и высокоинформативный метод, позволяющий получить исключительно важную всестороннюю информацию о реакции больного на болезнь в зависимости от проводимого лекарственного лечения (Т.Ю.Семиглазова и соавт., 2015).

Эрибулина мезилат (эрибулин) – новый ингибитор полимеризации микротрубочек (рис. 2) – первый и единственный химиотерапевтический агент, подтвердивший в монорежиме свою эффективность в двух крупных рандомизированных исследованиях в отношении достоверного увеличения общей выживаемости и сохранения КЖ больных мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны.

В 2011 г. в журнале «Lancet» были представлены результаты исследования III фазы 305/EMBRACE, впервые показавшие достоверное увеличение общей выживаемости у больных мРМЖ, получавших эрибулина мезилат в 3-й и более поздних линиях лечения в сравнении с терапией по выбору врача (J.Cortes и соавт., 2011). Больные в «группе эрибулина» имели преимущества в общей выживаемости в 2,7 мес по сравнению с «группой по выбору врача» (относительный риск 0,81; 95% доверительный интервал 0,67–0,96; $p=0,014$). Следует отметить, что в исследование входили больные с любым биологическим подтипом опухоли. КЖ в этом испытании не было оценено из-за различия в лекарственной терапии в контрольной группе («группе по выбору врача»).

В 2015 г. P.Kaufman и соавт. опубликовали результаты второго крупного рандомизированного исследования, в котором применение эрибулина с 1-й по 3-ю линию терапии сравнивали с монотерапией капецитабином. Исследование не продемонстрировало статистически достоверного преимущества эрибулина над капецитабином по показателю общей выживаемости в общей популяции больных (ITT). Медиана общей выживаемости составила 15,9 мес и 14,5 мес для эрибулина и капецитабина соответственно (отношение рисков 0,88; 95% доверительный интервал 0,77–1,00; $p=0,056$). Однако была отмечена тенденция к ее увеличению. Эрибулин достоверно увеличивал медиану общей выживаемости на 5 мес у больных с трижды негативным фенотипом опухоли, а среди больных с эстроген-рецептор-позитивным мРМЖ (без экспрессии HER2) – на 2,4 мес. Объединенный анализ двух указанных исследований также подтвердил эффективность эрибулина в отношении увеличения общей выживаемости у пациентов с люминальным В-фенотипом (без экспрессии HER2) и трижды негативным подтипом мРМЖ после прогрессирования на терапии, включавшей антрациклиновые антибиотики и таксаны (C.Twelves и соавт., 2014). В целом безопасность и переносимость эрибулина и капецитабина были сопоставимы. Тошнота была распространена в обеих группах. Лечение эрибулином чаще приводило к лейкопении, нейтропении, алопеции и периферической нейропатии, тогда как назначение капецитабина чаще ассоциировалось с ладонно-подошвенным синдромом (плантарно-пальмарной дизестезией) и диареей.

Рис. 1. Распределение больных мРМЖ, получающих лекарственное лечение в зависимости линии химиотерапии (адаптировано из [25]).



Примечание. Описание клинических результатов производится на основании прогрессирования после каждой линии химиотерапии; распределение пациентов «каскадом» от линии к линии показывает постепенное ухудшение.

Рис. 2. Точки воздействия анти tubулиновых препаратов (адаптировано из [15, 16]).

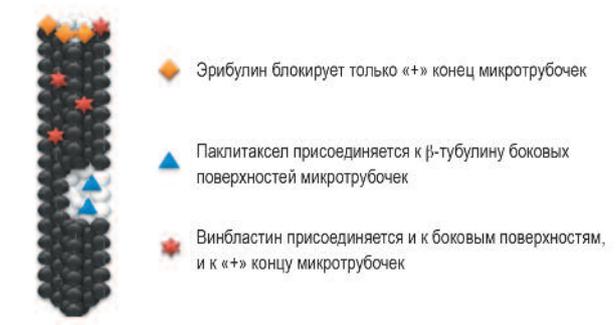


Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и демографические данные (адаптировано из [17])

Показатель	Эрибулин (n=472)	Капецитабин (n=444)	Общий показатель (n=916)
Возраст, лет (медиана, колебания)	54,5 (24,0–80,0)	53,0 (26,0–80,0)	54,0 (24,0–80,0)
Раса, n (%)			
Белые	424 (89,8)	402 (90,5)	826 (90,2)
Другие	48 (10,2)	42 (9,5)	90 (9,8)
Индекс массы тела, медиана, кг/м ² (колебания)	26,7 (12,7–62,1)	28,2 (16,2–52,8)	27,8 (12,7–62,1)
ECOG PS, n (%)			
0	228 (48,3)	195 (43,9)	423 (46,2)
1	236 (50,0)	241 (54,3)	477 (52,1)
2	8 (1,7)	8 (1,8)	16 (1,7)
Статус HER2, n (%)			
Положительный	80 (16,9)	73 (16,4)	153 (16,7)
Отрицательный	309 (65,5)	301 (67,8)	610 (66,6)
Неизвестный	83 (17,6)	70 (15,8)	153 (16,7)
Трижды негативный рак, n (%)			
Нет	349 (73,9)	343 (77,3)	692 (75,5)
Да	123 (26,1)	101 (22,7)	224 (24,5)
Количество линий химиотерапии, n (%)			
1	130 (27,5)	122 (27,5)	252 (27,5)
2	271 (57,4)	255 (57,4)	526 (57,4)
≥3	71 (15,0)	67 (15,1)	138 (15,1)

Примечание. n=554 (QLQ-C30) или 536 (BR23).

Таблица 2. Исходные показатели HRQoL (адаптировано из [17])

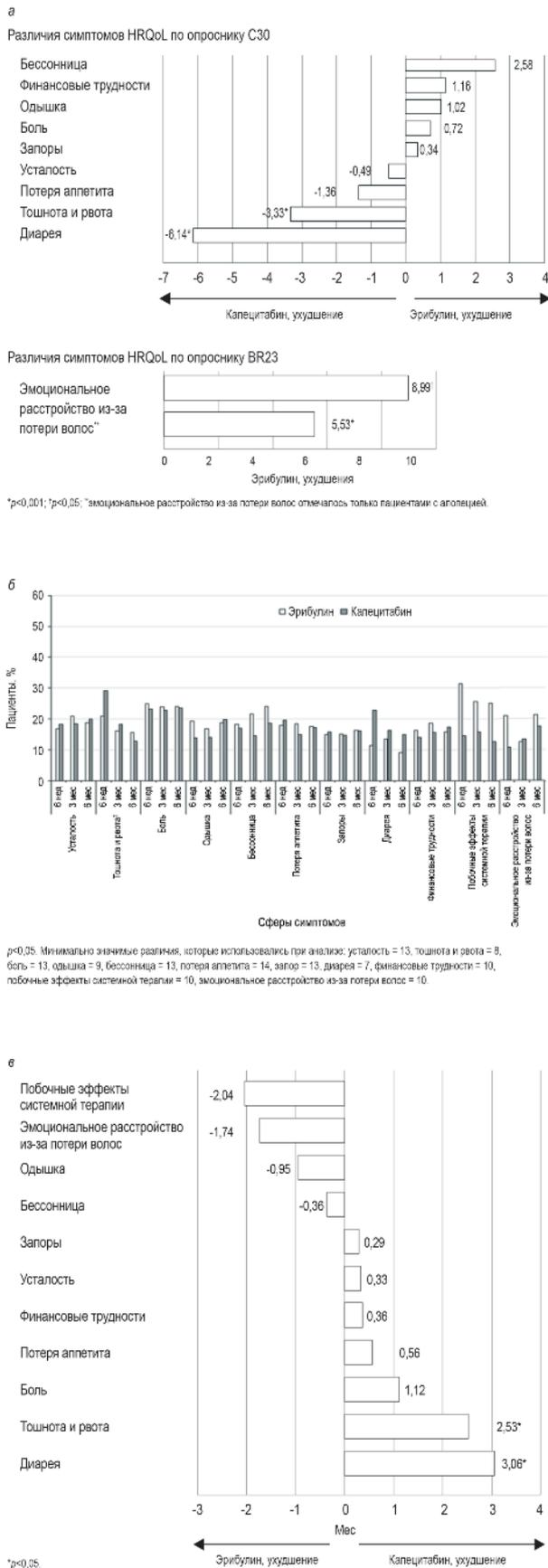
Сфера	Эрибулин (n=554)	Капецитабин (n=548)
EORTC QLQ-C30 (среднее [SD])		
Физическая активность	72,9 (21,00)	71,9 (20,68)
Ролевая активность	73,4 (27,68)	70,0 (29,27)
Эмоциональная активность	68,8 (23,00)	68,4 (24,15)
Познавательная (когнитивная) активность	81,5 (20,36)	81,4 (21,18)
Социальная активность	75,4 (26,28)	73,4 (28,19)
<i>Усталость</i>	37,4 (23,70)	38,0 (24,72)
<i>Тошнота и рвота</i>	10,0 (18,04)	10,1 (19,33)
<i>Боль</i>	31,8 (28,41)	32,9 (29,45)
<i>Одышка</i>	23,3 (27,56)	25,1 (29,45)
<i>Бессонница</i>	31,3 (29,34)	31,1 (30,98)
<i>Потеря аппетита</i>	20,8 (28,13)	23,2 (29,76)
<i>Запоры</i>	13,2 (23,43)	14,5 (26,23)
<i>Диарея</i>	8,1 (16,73)	8,2 (17,20)
<i>Финансовые трудности</i>	32,6 (33,83)	30,1 (32,62)
EORTC QLQ-BR23 (среднее [SD])		
Образ тела	64,7 (28,73)	64,3 (30,23)
Сексуальная активность	14,0 (20,34)	16,5 (22,51)
Сексуальная удовлетворенность	47,0 (25,27)	53,6 (26,13)
Тревога относительно будущего	32,1 (31,29)	31,0 (30,84)
<i>Побочные эффекты системной терапии</i>	21,4 (16,16)	22,9 (17,17)
<i>Эмоциональное расстройство, связанное с потерей волос</i>	51,6 (38,01)	49,5 (38,31)

Примечание. Представленные данные являются средними. Выделенные курсивом значения представляют шкалы симптомов. SD – стандартное отклонение. n=548 (QLQ-C30) или 526 (BR23).

Несомненно, ответ опухоли на терапию и связанное с этим уменьшение симптомов заболевания улучшает КЖ пациента (F.Amado и соавт., 2006). Однако токсичность лечения, особенно если для пациента это уже не первая линия химиотерапии, может значимо ухудшать этот показатель. Эрибулин, как и другие цитостатики, обладает целым рядом побочных эффектов. Наиболее часто у пациентов на фоне терапии эрибулином развивается гематологическая токсичность, в частности нейтропения. В двух упомянутых исследованиях нейтропения развивалась более чем у 1/2 больных. Однако только у 2–5% пациентов зафиксировано такое грозное осложнение, как

фебрильная нейтропения, у остальных больных нейтропения разрешалась с применением колониестимулирующих факторов либо купировалась самостоятельно (J.Cortes и соавт., 2011; P.Kaufman и соавт., 2015). Характерное для антипулюриновых препаратов осложнение – периферическая нейропатия – отмечалось у 1/3 пациентов, получавших эрибулин. При этом только для 13% больных с нейропатией она стала причиной отмены препарата (J.Cortes и соавт., 2011). Следует отметить, что эрибулин обладает слабо выраженной желудочно-кишечной токсичностью и может применяться без использования дополнительных антиэметогенных препаратов. Так, тошно-

Рис. 3. Влияние терапии эрибулином и капецитабином на КЖ больных мРМЖ. Шкала «сфер симптомов» (опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23): а) различия в средних баллах; б) доля больных с ухудшением симптомов; в) различия в среднем времени до ухудшения симптомов (адаптировано из [17]).



та на фоне терапии эрибулином встречалась лишь у каждой 5-й (22,5%) пациентки, рвота – лишь у 11,9%; диарея – у 14,3% пациенток. По данным клинических исследований, примерно 1/3 (32,0%) пациентов требовалась как минимум однократная редукция дозы в связи с теми или иными побочными явлениями, что позволило пациентам достаточно долго оставаться на терапии (P.Kaufman и соавт., 2015).

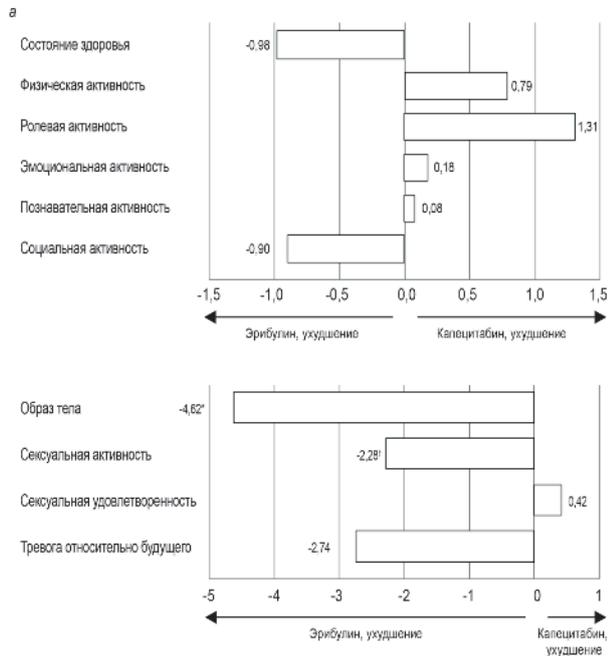
Во втором рандомизированном исследовании III фазы (J.Cortes и соавт., 2015) одной из вторичных целей сравнительного исследования эффективности и безопасности эрибулина и капецитабина была именно оценка HRQoL – т.е. КЖ пациенток. Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

- сравнить физические симптомы, функциональные показатели и КЖ у пациентов, получавших эрибулин и капецитабин в течение большого промежутка времени;
- определить удельный вес пациентов, испытывающих клинически значимые изменения параметров HRQoL (связанных с КЖ пациенток);
- сравнить продолжительность времени до значимого ухудшения КЖ в обеих группах лечения;
- оценить КЖ в обеих группах лечения у больных с трижды негативным и люминальным В-HER2-негативным подтипами мРМЖ.

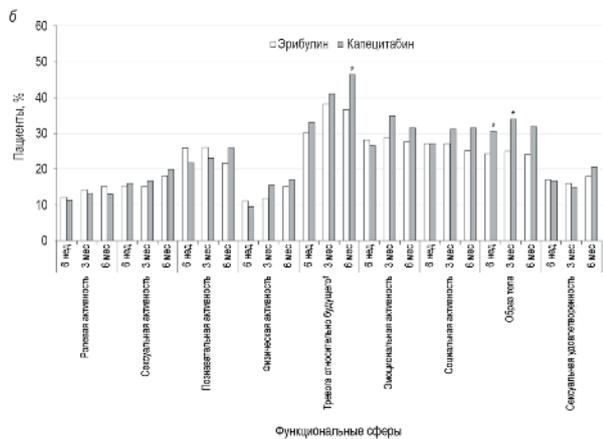
КЖ оценивалось с помощью разработанной Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) анкеты, версия 3.0 QLQ-C30 (N.Aaronson и соавт., D.Osoba и соавт.), и дополнительного модуля (QLQ-BR23) с вопросами, ориентированными на больных мРМЖ (M.Sprangers и соавт.). QLQ-C30 включает в себя 30 вопросов, связанных с 5 функциональными состояниями (познавательным, эмоциональным, физическим, социальным и ролевым), 9 симптомами и признаками (потерей аппетита, запором, диареей, одышкой, усталостью, финансовыми трудностями, бессонницей, тошнотой, рвотой и болью). EORTC QLQ-BR23 фокусируется на специфических проблемах больных мРМЖ и включает в себя 23 вопроса, связанных с 4 функциональными показателями (образом тела, тревогой относительно будущего, сексуальным удовольствием и сексуальной активностью) и симптомами (отдельными симптомами заболевания, побочными эффектами от системной терапии и эмоциональными переживаниями, например переживаниями от потери волос). Все показатели в обеих анкетах были преобразованы в шкалу от 0 до 100 баллов (M.Sprangers и соавт.). Были исследованы такие показатели, как минимальное значимое различие (MID) и время до ухудшения симптомов (TSW). Для общего уровня здоровья и функциональных показателей высокий балл соответствует высокому уровню здоровья, в то время как для симптоматических шкал высокий балл означает выраженность того или иного симптома, т.е. низкий уровень здоровья. Заполнение анкет больными осуществлялось в начале исследования, на 6-й неделе, через 3, 6, 12, 18 и 24 мес и в любое время в случае прогрессирования заболевания или начала другого противоопухолевого лечения.

Из 1102 пациентов, прошедших курс лечения в исследовании 301, 1062 (96,4%) человека заполнили анкеты EORTC в начале испытания, тем самым сформировав группу пациентов для анализа КЖ. Выборки групп лечения в целом были сопоставимы между собой (табл. 1). Исходные показатели в обеих анкетах были схожими в симптомных параметрах в QLQ-C30, в обеих группах лечения пациенты имели худшие результаты в параметрах «усталость», «боль», «бессонница» и «финансовые трудности» (среднее значение более 30). Показатели в функциональных параметрах QLQ-C30, как правило, были хорошие (средние значения около 70 и выше), за исключением шкалы, где средние баллы около 50 говорят о значительном влиянии заболевания на КЖ (С.Harrison и соавт.). Однако специфичные для мРМЖ функциональные параметры в QLQ-BR23 показали влияние на все оцениваемые показатели (средние значения 32–65), в частности на половую функцию (средний балл 14); табл. 2.

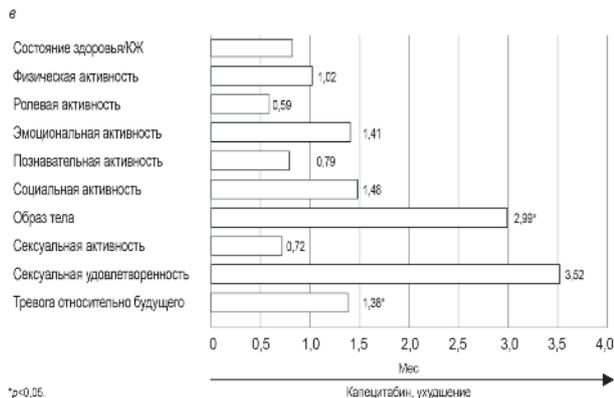
Рис. 4. Влияние терапии эрибулином и капецитабином на КЖ больных мРМЖ. Шкала «функциональных сфер» (опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23): а) различия показателей HRQoL по опроснику BR23 в средних баллах; б) доля больных с ухудшением симптомов; в) различия в среднем времени до ухудшения симптомов (адаптировано из [17]).



* $p < 0,001$; * $p < 0,05$. Линейная смешанная модель оценивала изменения от базовой линии по состоянию на 24-й месяц. Модель скорректирована по следующим ковариатам: базовые результаты, сообщенные пациентами; возраст, состояние HER2, тройной негативный статус, статус по ECOG, количество предшествующих режимов химиотерапии, гормональный статус, количество пораженных органов, вовлечение в опухолевый процесс внутренних органов.

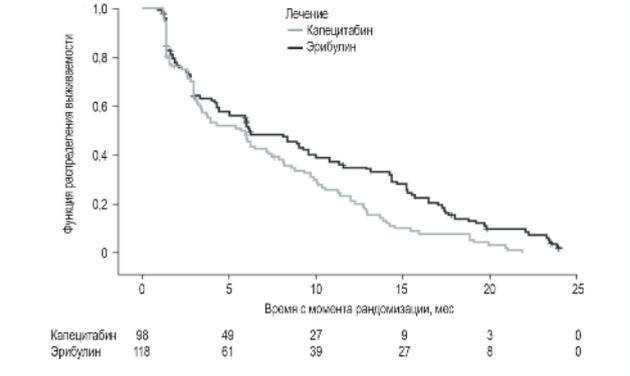


* $p < 0,05$. Сферы, которые были связаны со значительными различиями в группах лечения в течение всего курса исследования. Минимально значимые различия, которые использовались при анализе: физическая активность = 14, рольевая активность = 19, эмоциональная активность = 11, познавательная активность = 9, социальная активность = 11, образ тела = 10, сексуальная активность = 10, сексуальная удовлетворенность = 10, тревога относительно будущего = 10.



* $p < 0,05$.

Рис. 5. Влияние эрибулина и капецитабина на продолжительность TSW по шкале КЖ EORTC QLQ-C30 у пациентов с трижды негативным подтипом мРМЖ (адаптировано из [17]).



Исследуемые пациенты с мРМЖ с прогрессированием после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны, в 1–3-й линии получали эрибулин (1,4 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни) в среднем 6 циклов или капецитабин (1,25 г/м² внутрь дважды в день с 1 по 14-й дни) в среднем 5 циклов в рамках 21-дневных циклов. В общей сложности 77 пациентов (32,5% в группе эрибулина и 32,4% в группе капецитабина) подверглись редуциации дозы. Самыми распространенными причинами для снижения дозы были нейтропения в группе эрибулина (22,6%) и ладонно-подошвенный синдром в группе капецитабина (4,9%).

Подробный графический анализ КЖ (физического, социального, психического и эмоционального состояния) больных мРМЖ на фоне монохимиотерапии эрибулином в сравнении с капецитабином представлен на рис. 3 и 4. Были обнаружены следующие достоверные различия КЖ только по шкалам «сфер симптомов» и «функциональных сфер» (см. рис. 3, 4). Пациенты, получающие капецитабин, имели значительно худшие симптомы (более высокие показатели) тошноты/рвоты (MID=8, $p < 0,05$) и диареи (MID=7; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, получающими эрибулин. Лечение эрибулином, напротив, приводило к более выраженным сухости во рту, нарушению восприятия вкуса, головным болям и потере волос (MID=10; $p < 0,01$).

Пациенты в группе капецитабина чаще беспокоились за будущее (MID «будущие перспективы» = 10); «тревога относительно будущего» возникла на 1,4 мес раньше в сравнении с больными в группе эрибулина ($p < 0,05$). Протиположная ситуация наблюдалась относительно системных побочных эффектов, когда пациенты, получающие эрибулин, испытывали более быстрые (на 2 мес раньше) появление сухости во рту, нарушения восприятия вкуса, головных болей и потери волос, чем те, кто принимал капецитабин ($p < 0,05$).

В целом в подгруппе пациентов с HER2-негативным и трижды негативным подтипами мРМЖ результаты были схожи по всем показателям. Однако у пациентов с трижды негативным подтипом мРМЖ, составлявших 20% от всей популяции исследования, были выявлены статистически достоверные различия в продолжительности времени до появления симптомов ухудшения (TSW). Важно отметить, что показатель медианы TSW у получавших эрибулин был несколько больше, чем у получавших капецитабин (6,2 мес против 6,0 мес, $p < 0,01$; рис. 5), с более значимым расхождением кривых выживаемости Каплана–Мейера после 6 мес. Среди пациенток с другими биологическими подтипами мРМЖ подобных различий не было выявлено, что, вероятно, объясняется агрессивностью течения и выраженностью клинической симптоматики у больных с трижды негативным фенотипом опухоли на фоне эффективной химиотерапии.

Таким образом, во втором крупном рандомизированном исследовании III фазы (J.Cortes и соавт., 2015), несмотря на различный спектр побочных эффектов изучае-

Таблица 3. Время до первого ухудшения в зависимости от ответа на терапию эрибулином (адаптировано из [20]).

Опросник/симптом	Минимально значимое изменение	Медиана времени до ухудшения, мес		
		Все пациенты (n=56)	Отвечившие на терапию (n=16)	Не отвечившие на терапию (n=40)
QLQ-C30				
Общее состояние/КЖ	10	5,06	8,54	3,71
Физическое функционирование	14	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Роловое функционирование	19	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Эмоциональное функционирование	11	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Когнитивное функционирование	9	2,56	1,51	2,56
Социальное функционирование	11	5,29	Не оценивалось	4,01
Утомляемость	13	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Тошнота и рвота	8	12,58	Не оценивалось	4,01
Боль	13	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Нарушения дыхания	9	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Бессонница	13	15,18	Не оценивалось	Не оценивалось
Потеря аппетита	14	10,91	19,78	10,91
Запор	13	5,09	Не оценивалось	5,09
Диарея	7	11,99	14,19	11,89
Финансовые сложности	10	10,91	6,93	15,05
QLQ-B23				
Представления о теле	10	6,93	9,46	2,10
Сексуальное функционирование	10	15,18	15,18	Не оценивалось
Сексуальное наслаждение	10	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Будущие перспективы	10	Не оценивалось	Не оценивалось	7,82
Побочные явления системной терапии	10	0,92	2,17	0,74
Симптомы со стороны молочной железы	10	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось
Симптомы со стороны верхней конечности	10	12,91	30,39	11,99
Расстройство из-за потери волос	10	0,72	0,71	Не оценивалось

мых препаратов, не обнаружено значимого отличия КЖ больных мРМЖ, получавших терапию эрибулином (препаратом для внутривенного введения), по сравнению с терапией капецитабином (амбулаторным препаратом для приема внутрь).

Анализ КЖ пациенток был также проведен в исследовании II фазы (L.Schwartzberg и соавт., 2015), в котором эрибулин назначался как терапия 1-й линии у пациенток с HER2-отрицательным профилем опухоли. Все пациентки заполняли те же опросники КЖ: QLQ-C30 и QLQ-BR23 на этапе скрининга и затем в 1-й день каждого цикла.

Всего в исследовании приняли участие 56 пациенток (32 из них получили не менее 6 циклов терапии эрибулином). Среди 29 больных, заполнивших опросники КЖ в ходе 6-го цикла терапии, у большинства было отмечено улучшение ролевого, эмоционального и социального функционирования как минимум на 10 баллов по сравнению с исходным состоянием. Объективный клинический ответ на терапию равнялся 28,5%. Закономерно, что среди пациенток (табл. 3), ответивших на терапию, отмечено достоверное улучшение КЖ по следующим пунктам: ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, утомляемость, боль, бессонница и потеря аппетита. Интересно отметить, что средняя оценка симптомов (L.Schwartzberg и

соавт., 2015) в основном коррелировала с оценкой гастроинтестинальной токсичности. В целом среди всех пациенток в данном исследовании зафиксирована стабилизация либо улучшение КЖ на фоне проводимого лечения.

Заключение

Эрибулина мезилат (эрибулин) – химиотерапевтический агент, впервые подтвердивший свою эффективность в двух крупных рандомизированных исследованиях в отношении достоверного увеличения общей выживаемости и сохранения КЖ у больных с трижды негативным и люминальным В-HER2-негативным подтипами мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны. При этом оценка самим пациентом КЖ по опросникам – простой, надежный и высокоинформативный метод. Такой подход позволяет получить исключительно ценную информацию о том, как влияет выбранное лечение на КЖ (физическое, социальное, психическое и эмоциональное состояние) – второй после общей выживаемости критерий эффективности лечения больных.

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

Литература/References

- Cardoso F et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 22: vi25–vi30.
- Houlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. http://www.seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_04_breast.pdf. 2013.
- Семиглазов В.Ф., Палтеев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Опухоль репродуктивной системы. М.: Рекламно-издательская группа MegaPro, 2013. / Semiglazov VF, Paltuev RM, Semiglazova TYu. i dr. *Opukholi reproduktivnoi sistemy*. M.: Reklamno-izdatel'skaia gruppa MegaPro, 2013. [in Russian]
- Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2013; 1–2: 17–22. / Semiglazova TYu., Semiglazov VV, Filatova LV. i dr. *Kachestvo zhizni – vazhnyi kriterii effektivnosti targetnoi terapii metastaticheskogo porazheniia skeleta pri rake molochnoi zhelezy*. *Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy*. 2013; 1–2: 17–22. [in Russian]
- Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Оситов М.А. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака мо-

- лочной железы. Современная Онкология. 2015; 17 (1): 19–24. / Semiglazov V.V., Zhabina A.S., Osipov M.A. i dr. Kachestvo zbizni – printsipial'nyy kriteriiy effektivnosti targetnoi terapii metastaticheskogo HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zbelezy. Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (1): 19–24. [in Russian]
6. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология. 2000; 2 (1–2): 25–8. / Ionova T.I., Novik A.A., Sukhonos Yu.A. Poniatie kachestva zbizni bol'nykh onkologicheskogo profilia. Onkologiya. 2000; 2 (1–2): 25–8. [in Russian]
 7. Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T et al. Long-term follow-up of patients complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 2197–205.
 8. Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N et al. Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia (CINBO) Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 221–9.
 9. Lemieux J, Goodwin P, Bordeleau L et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001–2009). J Nat Cancer Inst 2011; 103: 178–231.
 10. Houliader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. http://www.seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_04_breast.pdf.
 11. Amado F, Lourenço MT, Debeizelin D. Metastatic breast cancer: do current treatments improve quality of life? A prospective study. Sao Paulo Med J 2006; 124: 203–7.
 12. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. J Experim Clin Cancer Res 2008; 27: 32.
 13. Eton D, Cella D, Yost K et al. A combination of distribution and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004; 57: 898–910.
 14. Perry S, Kowalski T, Chang C. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 24–38.
 15. Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. Cancer Res 2004; 64: 5760–6.
 16. Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. Int J Womens Health 2015; 7: 47–58.
 17. Cortes J et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 154 (3): 509–20.
 18. Kaufman PA 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.
 19. Twelves C et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat 2014; 148 (3): 553–61.
 20. Schwartzberg L et al. Quality of life in patients receiving first-line eribulin mesylate for HER2 – locally recurrent or MBC [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9–13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015; 75 (9 Suppl): Abstract nr P5-17-02.
 21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365–76.
 22. Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual Life Res 1994; 3: 353–64.
 23. Sprangers MA, Groenwold M, Arraras JI et al. The European Organization for research and treatment of cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996; 14: 2756–68.
 24. EORTC Manual <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>-2001
 25. Martínez E, Zamora P, Servitja S et al. Cascade study: epidemiological analysis of current natural history and treatment patterns of metastatic breast cancer in Spain. Eisai Inc. 2015.
 26. Kikuchi Y, Shirakawa K, Kanauchi H et al. A retrospective multicenter observation study about comparative analysis on efficacy of eribulin mesylate with taxane regimens (including combination with bevacizumab) in metastatic breast cancer patients. 2015.
 27. 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 oncology. 2015.
 28. Velikova G, Hudgens S, Forsythe A et al. Health-related quality of life (HRQoL) and disease symptoms in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) treated with eribulin or capecitabine in a post anthracycline and taxane setting. 2015.
 29. Di Maio M, Gallo C, Leighl N et al. Lymptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. J Clin Oncol 2015; 33: 910–5.
 30. Basch E et al. The missing voice of patients in drug-safety reporting. N Engl J Med 2010; 362: 865–9.
 31. Basch E, Reeve B, Mitchell S et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst 2014; 106.
 32. Breitschneider C, Lubmann D, Raspe H et al. Informative value of Patient Reported Outcomes (PRO) in Health Technology Assessment (HTA). GMS Health Technol Assess 2011; 7: Doc01.
 33. Reed E, Simmonds P, Haviland J et al. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. J Pain Symptom Manage 2011; 43: 747–58.
 34. Ballatori E, Roila F et al. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 46.

Сведения об авторах

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отд. – вед. науч. сотр. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, проф. каф. онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

Клюге Валерия Алексеевна – ординатор науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: valeriyaklyuge@mail.ru

Семиглазов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, вед. науч. сотр. науч. отд.-ния общей онкологии и урологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

Телетаева Гюльфия Мидхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач отд.-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: drteletaeva@yahoo.ru

Криворотко Петр Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием опухолей молочной железы, вед. науч. сотр. ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, проф. каф. онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Дашян Гарик Альбертович – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. науч. отд. опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: dgarik@mail.ru

Палтуев Руслан Маликович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. науч. отд. опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: paltuev@mail.ru

Ткаченко Елена Викторовна – зав. отд.-нием краткосрочной химиотерапии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: elenatkachen@yandex.ru

Донских Роман Владимирович – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностическим отд.-нием ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Семиглазов Владимир Федорович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. опухолей репродуктивной системы и науч. отд.-ния опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, проф. каф. онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: vsemiglazov@mail.ru