

Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЖАБИНА^{1,3}, к.м.н., А.В. БЕЛЯЕВА¹, к.м.н., В.А. КЛЮГЕ¹, К.В. УСОВА¹, Д.Х. ЛАТИПОВА, к.м.н., Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., А.В. НОВИК¹, к.м.н., А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н.

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ С АКТИВИРУЮЩИМИ МУТАЦИЯМИ EGFR

УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

Перевод неизлечимой болезни в хроническую форму и улучшение параметров качества жизни на фоне появления все новых и новых препаратов особенно актуально для больных НМРЛ с активирующими мутациями. «ESMO считает, что лечение больных с распространенными и некурабельными формами рака составляет большую часть работы онкологов... и для этих больных главным является качество их жизни независимо от ее продолжительности». Применение прецизионной (высокоточной) таргетной антиEGFR-терапии и позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями.

Ключевые слова: ИТК EGFR, выживаемость без прогрессирования, качество жизни, немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, афатиниб.

T.Y. SEMIGLAZOVA^{1,2}, MD, A.S. ZHABINA^{1,3}, PhD in medicine, A.V.BELIAEVA¹, PhD in medicine, V.A. KLUGE¹, K.V. USOVA¹, D.H. LATIPOVA, PhD in medicine, G.M. TELETAEVA¹, PhD in medicine, A.V. NOVIK¹, PhD in medicine, A.I. SEMENOVA¹, PhD in medicine, S.A. PROTSSENKO¹, MD

¹ FSBI Petrov Oncology Scientific and Research Institute of the Ministry of Health of Russia;

² SBEI HPE Mechnikov NWMU of the Ministry of Health of Russia;

³ SBHI Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Aid Types (Oncologic)

TARGETED THERAPY OF NSCLC WITH EGFR ACTIVATING MUTATIONS IMPROVES THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS

Conversion of the incurable disease in the chronic form and improvement of the life quality parameters on the background of appearance of new drugs is of specific importance for patients with NSCLC with activating mutations. "ESMO thinks that treatment of patients with wide-spread and incurable cancer forms a greater share of the oncologists work... and for these patients the quality of life is of chief importance irrespective of its duration. Use of high-precision targeted anti-EGFR therapy allows considerably improving the quality of life of oncologic patients with non-small pulmonary carcinoma with activating mutations.

Keywords: ITK EGFR; PFS; quality of life; NSCLC mut +; afatinib.

Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим... а должно лечить самого больного.

М.Я. Мудров (1772–1831)

Основная цель всей системы медицинской помощи в онкологии – это не только продление жизни, но и поддержание ее качества на максимально высоком уровне.

Наиболее привычными первичными конечными точками в клинических исследованиях являются выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Как вторичные конечные точки оцениваются ответ опухоли на лечение, длительность эффекта и токсичность проводимой терапии. Сравнительно недавно в качестве новой цели лечения стали рассматривать улучшение качества жизни, изменение которого в рамках клинических исследований в некоторых случаях может служить одним из ключевых параметров клинической эффективности.

В клинической онкологии оценка качества жизни особо важна для контроля симптомов, обусловленных как заболеванием, так и лечением; при лечении злокачественных заболеваний с плохим прогнозом; при изучении режимов с одинаковой выживаемостью; при изучении влияния поддерживающего лечения; для оценки прогноза выживаемости [1].

В XXI в. политика многих европейских государств ориентирована на повышение качества жизни населения. Российская Федерация не является исключением: президент России обозначил качество жизни одним из стратегических национальных приоритетов [2].

В медицине исследуется преимущественно качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ/КЖ), которое рассматривают как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанную на его субъективном восприятии [3].

При изучении качества жизни (КЖ) оценивают три основных компонента, которые могут быть определены в личной беседе и с помощью специальных анкет:

■ функциональные способности – возможность выполнять повседневную деятельность, осуществлять социаль-

ные, интеллектуальные, эмоциональные функции, поддерживать экономическую независимость;

■ восприятие – взгляды и суждения человека о ценностях указанных выше компонентов, восприятие общего состояния здоровья, уровня благополучия, удовлетворенность жизнью;

■ симптомы и их последствия – они являются следствием основного или сопутствующих заболеваний, снижаются или исчезают в результате изучаемого вмешательства.

Оценка качества жизни в онкологии играет исключительно важную роль, как в клинических исследованиях, так и в практике. Изменение составляющих КЖ особенно рельефно проявляется у онкологического больного, причем во многом они определяются этапом развития опухолевого процесса [4].

Процесс работы со столь тонкой материей, как ощущение пациентом собственного качества жизни, весьма сложен и трудоемок, требует профессионального подхода.

В качестве методов используются:

■ различные виды опросов – личный, письменный или же опрос по телефону, основанные на полном доверии пациента;

■ анкеты, которые зачастую создаются соответственно задачам и условиям каждого нового или группы новых протоколов исследований.

Стандартными анкетами-вопросниками являются: FACT – Functional Assessment of Cancer Therapy (функциональная оценка противоопухолевой терапии); EORTC-QLQ-C30 – вопросник Европейской организации исследований в лечении рака, RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни, CARES-SF – система оценки после раковой реабилитации и множество других [3].

Даже если улучшение ВБП считается признаком контроля и стабилизации заболевания [13], спорным моментом все еще остается тот факт, является ли улучшение ВБП полезным для пациентов [5]. В связи с этим важно, чтобы благоприятным показателям ВБП, отмеченным в клинических исследованиях, сопутствовали лучший контроль над симптомами, меньшее число связанных с проводимой терапией побочных эффектов и лучшее качество жизни [9, 13].

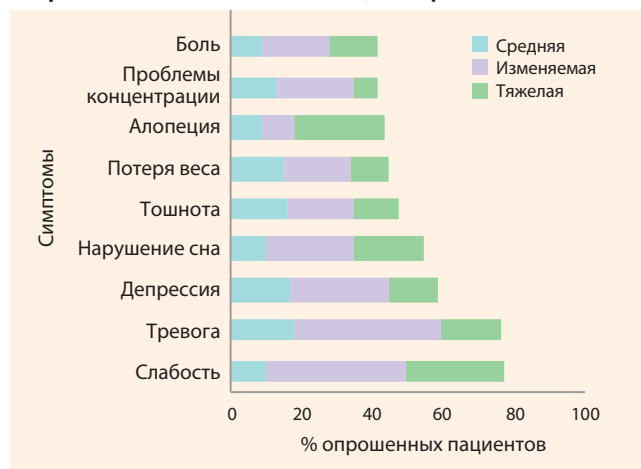
Врачи и пациенты могут по-разному оценивать КЖ. К примеру, слабость возникает в процессе лечения у 75% больных, которые ставят ее на первое место, в то время как врачи помещают ее только на пятое. Поэтому оценки, данные пациентом, учитываются FDA при регистрации лекарственных препаратов [24].

На улучшение качества жизни онкологических больных, особенно в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, направлена т. н. поддерживающая терапия. К ней относятся лечение болевого синдрома, тошноты и рвоты, желудочно-кишечных осложнений, нарушений гемопоэза, неврологических, кожных и других осложнений в процессе химиотерапии; профилактика и лечение инфекционных осложнений; использование хемопротекторов; лечение опухолевых плевритов, перикардитов, асцитов; психосоциальная поддержка онкологических больных (психоонкология).

Основные симптомы, связанные с опухолью и ее лечением, которые снижают качество жизни пациента

(усталость, тревога, чувство удушенности, нарушение сна, тошнота, изменения веса, алопеция, боль), представлены на рисунке 1. О них сообщают 94% пациентов, опрошенных в рамках исследования качества жизни в Канаде.

Рисунок 1. Основные симптомы, влияющие на КЖ, связанные с опухолью или ее лечением (n = 913) (адаптировано по Fallowfield LJ et al., 2012)



Все это доказывает, что качество жизни и контроль над симптомами заболевания – важные составляющие лечения рака.

Оценка связи между КЖ и ответом опухоли на лечение у больных онкологическими заболеваниями разной локализации, например раком молочной железы и почечно-клеточным раком, изучалась в ряде клинических исследований [23, 21, 19, 20, 7]. Было показано, что у пациентов с медленным прогрессированием опухолевого заболевания, продолжающих лечение, КЖ стабильное или снижается медленнее, чем у пациентов с быстрым прогрессированием.

Улучшение показателей КЖ и увеличение периода времени до ухудшения симптомов было продемонстрировано в рамках нескольких клинических рандомизированных исследований, изучающих эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у больных НМРЛ с активирующими мутациями в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [11, 14, 15, 22]. Известно, что больные НМРЛ, опухоли которых имеют мутацию в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR, являются высокочувствительными к первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR [17].

Так, в исследовании LUX-Lung 3 проводилось изучение групп больных аденокарциномой легкого (n = 345) с наличием EGFR-мутаций. В качестве первой линии терапии больные получали афатиниб в сравнении с химиотерапией (цисплатин и пеметрексед) [15, 22, 28]. Лечение афатинибом сопровождалось не только улучшением показателей выживаемости больных, лучшим контролем над симптомами, связанными с заболеванием, такими как кашель и одышка, по сравнению с химиотерапией, но и значимым улучшением результатов оценки качества жизни, основанной на опросе пациентов (рис. 2А).

Рисунок 2. Качество жизни на фоне терапии афатиниб/химиотерапия с мутацией EGFR у больных НМРЛ (адаптировано по James Chih-Hsin Yang et al., 2013)



В группе афатиниба большее число больных отмечали значимое изменение в интенсивности кашля ($p < 0,001$) и уменьшение выраженности одышки (64% по сравнению с 50%, $p = 0,010$), значимое увеличение времени до ухудшения кашля (ОР 0,60; 95% ДИ, 0,41–0,87; $p = 0,007$) и одышки (ОР 0,68; 95% ДИ, 0,50–0,93; $p = 0,015$) по сравнению с химиотерапией (цисплатин + пеметрексед); в отношении боли различий не наблюдалось (ОР, 0,83; 95% ДИ, 0,62–1,10; $p = 0,19$).

Пациенты, получающие химиотерапию, чаще отмечали нарастание усталости (25 против 39% соответственно) и тошноты (42 против 61% соответственно), в то время как в группе афатиниба преобладали диарея (83 против 24% соответственно), боль во рту (81 против 61% соответственно) и дисфагия (57 против 38% соответственно) (рис. 2В).

Качество жизни оценивалось с использованием опросников QoL и QLQ-C30 (рис. 3).

Афатиниб, по оценке пациентов, значительно улучшал показатели общего состояния здоровья/КЖ ($p = 0,015$), а также физического ($p < 0,001$), ролевого ($p = 0,004$) и когнитивного ($p = 0,007$) функционирования по сравнению с группой химиотерапии.

В исследовании LUX-Lung 6 афатиниб сравнивали с комбинацией цисплатин + гемцитабин в азиатской популяции больных с распространенным НМРЛ с наличием мутации EGFR [11, 29].

Среди пациентов, получавших афатиниб, было отмечено улучшение показателей общего состояния здоровья/КЖ ($p < 0,0001$), а также физического ($p < 0,0001$), ролевого ($p = 0,013$) и социального ($p < 0,001$) функционирования по сравнению с группой, получавшей цисплатин/гемцитабин (рис. 4) [11].

Рисунок 3. Результат анализа качества жизни (QoL; QLQ-C30) (адаптировано по James Chih-Hsin Yang et al., 2013)

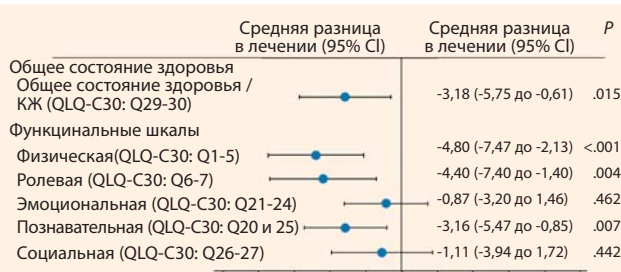
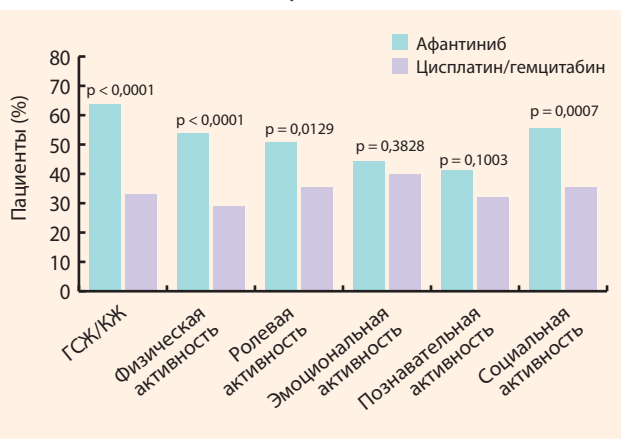
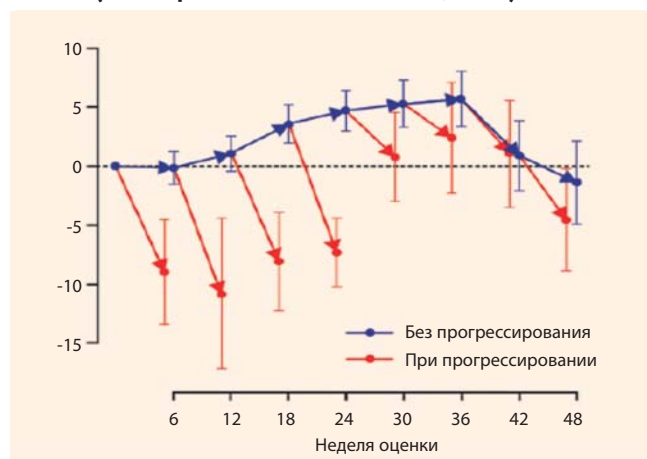


Рисунок 4. Процент пациентов с улучшением (оценка по опроснику EORTC QLQ-C30) (адаптировано по Fallowfield L.J. et al., 2012)



Ухудшение симптомов и показателей КЖ возникало в группе таргетной терапии афатинибом позже, чем в группе получающих химиотерапию. КЖ было значительно хуже у пациентов с прогрессированием, чем без прогрессирования, со значительными различиями в среднем балле при оценке в различные временные точки. Результаты продольного анализа неизменно демонстрировали значительное негативное влияние прогрессирования на КЖ ($p < 0,0001$) (рис. 5) [11].

Рисунок 5. Скорректированные средние изменения от базовой линии в изменениях КЖ по статусу прогрессирования (адаптировано по Geater L. et al., 2015)



Прогрессирование опухоли сопровождалось статистически значимым ухудшением качества жизни, более выраженным у пациентов с быстро прогрессирующей болезнью. Аналогичный анализ влияния скорости прогрессии на КЖ был получен в исследовании LUX-Lung 1 (афатиниб в сравнении с плацебо + наилучшее поддерживающее лечение у пациентов НМРЛ после прогрессирования на фоне терапии эрлотинибом и/или gefитинибом) [12].

В первом проспективном исследовании LUX-Lung 5, продемонстрировавшем эффективность постоянного таргетного действия на рецепторы семейства ErbB афатинибом в сочетании с паклитакселом после прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии и терапии ИТК (gefитиниб/эрлотиниб/афатиниб) по сравнению с монохимиотерапией по выбору исследователя, также оценивалось общее состояние и качество жизни пациентов. Общее состояние здоровья/КЖ достоверно не различалось в группе афатиниб/паклитаксел, несмотря на удвоение средней длительности лечения по сравнению с группой химиотерапии [34].

Также при оценке результатов исследования LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3 была показана взаимосвязь между прогрессированием и ухудшением качества жизни больных НМРЛ.

На рисунке 6 показано влияние прогрессирования за период лечения в LUX-Lung 1 (12 нед.) и LUX-Lung 3 (36 нед.) на изменение исходных значений параметров общего состояния здоровья/КЖ, шкалы общей полез-

сти (EQ-5D), а также визуально-аналоговой шкалы (EQ) у пациентов с прогрессированием и без по данным независимой экспертизы.

В LUX-Lung 1 пациенты с прогрессированием заболевания в течение первых 12 недель лечения, согласно независимой экспертизе, регулярно отмечали более низкое КЖ по сравнению с пациентами без прогрессирования. Средние показатели значительно отличались между группами пациентов с прогрессированием и без при оценке на 4-й неделе лечения по шкале общего состояния/КЖ (эффекты прогрессирования: -8,5), общей полезности EQ-5D (эффекты прогрессирования -0,1) и визуально-аналоговой шкалы EQ VAS (эффекты прогрессирования: -7,3; все $p < 0,05$). Отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) разница в средних изменениях исходных значений параметров шкалы EQ на 8-й неделе лечения между пациентами с прогрессированием заболевания и без (эффекты прогрессирования: -5,4).

Схожие результаты были получены в исследовании LUX-Lung 3 – у пациентов с прогрессированием заболевания, согласно оценке независимой экспертизы, качество жизни было более низким по сравнению с пациентами без прогрессирования.

Эффект прогрессирования: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$. Стрелки указывают направление среднего изменения относительно исходных значений КЖ, шкалы общей полезности EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ у пациентов с и без прогрессирования в каждую оценочную неделю (адаптировано по Geater L. et al., 2015).

Изучение взаимодействия эффектов прогрессирования с каждым из исходных значений КЖ и рандомизированного лечения, а также с гендерным индексом и показателем ECOG в LUX-Lung 1, расовой принадлежностью в LUX-Lung 3, не показали никакой динамики. Это указывает на то, что данные факторы не имеют серьезного влияния на результаты и, следовательно, влияние прогрессирования на КЖ, выявленное с помощью моделей ANCOVA, является стабильным для всей популяции пациентов.

В исследовании LUX-Lung 1 пациенты с прогрессированием заболевания в течение первых 12 недель лечения, согласно независимой экспертизе, регулярно отмечали более низкое КЖ по сравнению с пациентами без прогрессирования

В обоих исследованиях оценки КЖ были комплексными, обеспечивая прочную основу для определения связи между КЖ и прогрессированием заболевания. Разница в данных результатов ANCOVA между LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3 может отражать тот факт, что клинически значимые изменения КЖ возможно труднее достичь у пациентов с интенсивной предшествующей терапией, как, например, тех, которые были включены в LUX-Lung 1. Положительные изменения в основных показателях жизни в исследованиях, в рамках которых изучался афатиниб, были продемонстрированы, несмотря

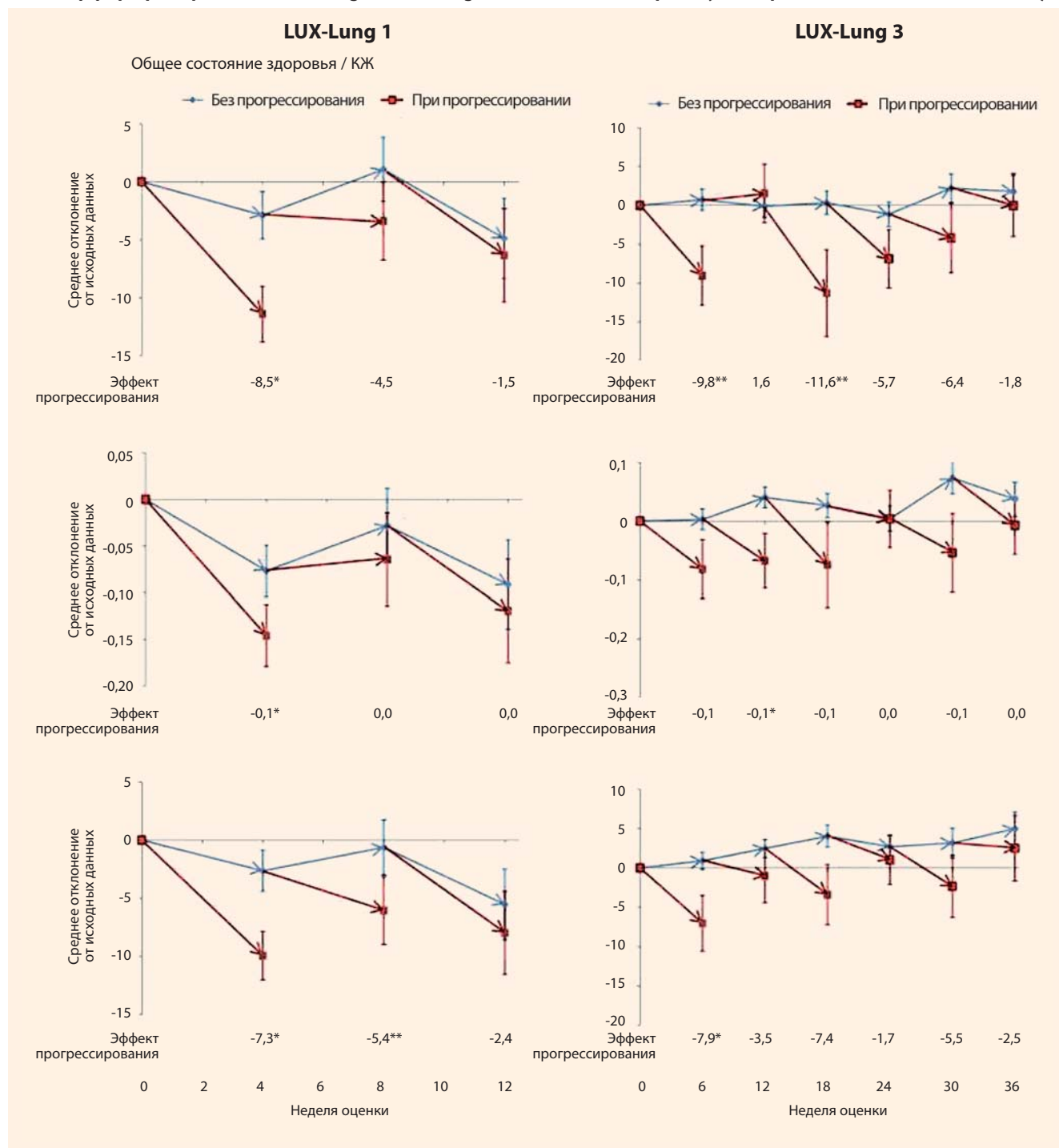
на достаточно высокую частоту предсказуемых нежелательных явлений, которые были управляемы и обратимы (класс-эффект ИТК) [11].

Хотя приведенные здесь результаты указывают на то, что прогрессирование заболевания сопровождается статистически значимым ухудшением КЖ и пациенты в большей степени реагируют на улучшение, нежели на

ухудшение состояния, до сих пор обсуждается вопрос о клинической значимости изменения показателей КЖ [6] и величине порогов улучшения и ухудшения, которые не всегда одинаковы [8].

Демонстрация взаимосвязи между ВБП и КЖ у пациентов с раком легкого имеет важные последствия для принятия решений в области политики здравоохра-

Рисунок 6. Эффект прогрессирования и скорректированные средние изменения относительно исходных значений параметров КЖ, шкала общей полезности EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ (визуально-аналоговая шкала), по статусу прогрессирования в LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3, независимая экспертиза (адаптировано по Griebisch I. et al., 2014)



ния. Это подтверждает использование показателей КЖ в дополнение к традиционным клиническим оценкам, таким как ВБП, при принятии решений в отношении ухода за пациентами, а также использование ВБП в качестве доказательства клинической эффективности, связанной с новыми способами лечения. Это особенно актуально для новых методов лечения, выступающих в качестве дополнений к существующим химиотерапевтическим режимам лечения, когда зачастую сложно показать преимущество КЖ по сравнению только с химиотерапией или когда преимущества ОВ не отображены. Связь между ВБП и КЖ подтверждает использование ВБП в качестве первичной конечной точки клинических исследований у пациентов с НМРЛ и доказывает ценность ВБП как конечной точки, связанной с ощутимыми изменениями [10, 11, 13, 14, 21].

В силу различного механизма действия, а именно обратимого и необратимого ингибирования рецепторов семейства *ErbB*, различается характер и выраженность токсического воздействия. Было проведено сравнительное исследование частоты негематологической токсичности (кожной сыпи, диареи, мукозита/стоматита) с учетом степени тяжести при первичной оценке (<30 дней) по сравнению с окончательной оценкой после надлежащей сопроводительной терапии. В исследование было включено 158 пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших первую, вторую или третью линию терапии ИТК афатинибом, эрлотинибом или гефитинибом. Было показано снижение исходной частоты нежелательных явлений (кожная сыпь, диарея, мукозит/стоматит), классифицируемых по степени тяжести при первичной оценке и повторной оценке после лечения, приблизительно на 95% для диареи, на 65% для кожной сыпи и примерно на 70% для мукозита/стоматита. Эти результаты позволяют говорить о сопоставимом профиле безопасности афатиниба, эрлотиниба и гефитиниба, если своевременно начать профилактические и лечебные меры по коррекции нежелательных явлений. Этот анализ показывает, что незамедлительное и непрерывное лечение позволяет предотвратить развитие серьезных нежелательных явлений, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения и, соответственно, на качество жизни больных [25].

Также сопоставимый профиль безопасности наблюдался в двух прямых сравнительных клинических исследованиях программы LUX-Lung: LUX-Lung 7 (прямое сравнение афатиниба с гефитинибом в качестве 1-й линии НМРЛ EGFR+) и LUX-Lung 8 (прямое сравнение афатиниба и эрлотиниба во 2-й линии терапии плоскоклеточного НМРЛ) [30, 32].

В исследовании LUX-Lung 7 афатиниб характеризовался значительным улучшением – на 14% – частоты объективного ответа в сравнении с гефитинибом (70 в сравнении с 56%) [30]. Выраженность и продолжительность ответа также оказались лучше при лечении афатинибом. Улучшение противоопухолевой активности при лечении афатинибом может отражать его более сильное и необратимое ингибирование путей передачи сигнала

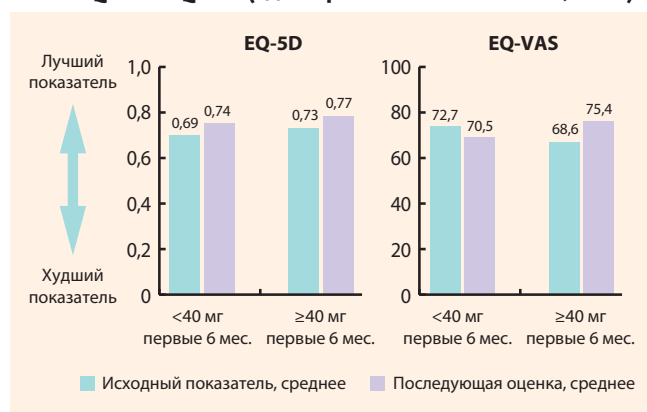
EGFR [26, 27]. Частота объективного ответа, наблюдавшаяся при лечении афатинибом (70%) в этом исследовании, соответствовала результатам исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 (61 и 67% соответственно у пациентов с распространенными мутациями EGFR) [28, 29].

На ASCO-2016 были представлены результаты ретроспективного анализа влияния коррекции дозы афатиниба на ВБП и результаты качества жизни, полученные в исследовании LUX-Lung 7. Афатиниб статистически значимо улучшал результаты лечения у ранее не получавших лечения пациентов НМРЛ и частыми мутациями гена *EGFR* в сравнении с гефитинибом при управляемом профиле безопасности. ВБП, согласно независимой оценке, была статистически значимо лучше при лечении афатинибом в сравнении с гефитинибом со снижением риска прогрессирования заболевания и смерти на 27% (ОР 0,73 (95% ДИ 0,57–0,95; $p = 0,0165$)). Оценки ВБП по методу Каплана – Мейера были выше при лечении афатинибом по сравнению с гефитинибом: через 12 мес. 47,4% (95% ДИ 39,2–55,2) в сравнении с 41,3% (95% ДИ 33,0–49,5), через 18 мес. 27,3% (95% ДИ 20,2–34,9) в сравнении с 15,2% (95% ДИ 9,3–22,5) и через 24 мес. 17,6% (95% ДИ 11,7–24,6) в сравнении с 7,6% (95% ДИ 3,5–13,8). Анализ времени до прекращения лечения показал, что пациенты продолжали терапию достоверно дольше при лечении афатинибом, чем при лечении гефитинибом, при отношении рисков 0,73 (95% ДИ, 0,58–0,92; $p = 0,007$); медиана времени до прекращения лечения составляла 13,7 (95% ДИ 11,9–15,0) в сравнении с 11,5 мес. (95% ДИ 10,1–13,1). Эти данные важны для принятия клинических решений в данной популяции пациентов.

Афатиниб статистически значимо улучшал результаты лечения у ранее не получавших лечения пациентов НМРЛ и частыми мутациями гена EGFR в сравнении с гефитинибом при управляемом профиле безопасности

Качество жизни пациентов определялось с помощью опросника самооценки состояния здоровья EQ-5D™, который заполнялся в начале лечения, затем каждые 8 недель, во время последнего визита и первого визита периода последующего наблюдения. Опросник включал шкалу EQ-VAS, которая фиксировала состояние здоровья респондентов на вертикальной (0–100) визуальной аналоговой шкале. Оценка частоты и тяжести частых НЯ, КЖ и ВБП проводилась также до и после снижения дозы и между группами пациентов, которым доза была снижена, и теми, кто продолжал получать первоначальную дозу ≥ 40 мг в первые 6 мес. Заполняемость опросника EQ-5D была высокой (>90%). В то же время снижение дозы афатиниба не уменьшало его влияния на показатели качества жизни и соматического состояния пациентов (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние коррекции дозы афатиниба на показатели EQ-5D и EQ-VAS (адаптировано по Hirsh V et al., 2016)



В целом наблюдалось сопоставимое улучшение показателей качества жизни у пациентов, получавших афатиниб или gefitinib в LUX-Lung 7 [30, 31].

Аналогично исследованиям LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 анализ данных исследования LUX-Lung 7 показал, что коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости – эффективный метод уменьшения частоты лекарственно обусловленных НЯ, не оказывающий влияния на терапевтическую эффективность и качество жизни пациентов: медиана ВБП составила 12,8 мес. у пациентов, которым проводилось снижение дозы афатиниба в течение первых 6 мес. лечения, по сравнению с 11,0 мес. у пациентов, у которых доза оставалась неизменной (ОР 1,34 (0,90–2,00); 95% ДИ, $p = 0,1440$) [30, 31].

Представляют интерес результаты исследования, оценивающего влияние различных ИТК EGFR на симптомы, связанные с плоскоклеточным немелкоклеточным, в качестве 2-й линии терапии после неудачи первой линии на основе препаратов платины (Lux-Lung 8). В данном исследовании риск смерти в группе афатиниба был на 19% ниже, чем в группе эрлотиниба [32].

Регресс клинических симптомов, таких как кашель, в группе афатиниба был значимо выше, в то время как статистически значимых различий в снижении интенсивности одышки получено не было. Уменьшение интенсивности болевого синдрома в обеих группах были одинаково. Вместе с этим в группе афатиниба отмечалось улучшение общего показателя качества жизни (рис. 8).

На фоне терапии афатинибом время до возникновения одышки было больше по сравнению с эрлотинибом с сохранением этой тенденции для оценки возобновления и усиления кашля (рис. 9А, Б).

Относительно усиления интенсивности болевого синдрома обе группы были сопоставимы между собой (рис. 10).

В группе афатиниба изменения в средних баллах с течением времени были более значительными по сравнению с эрлотинибом для таких симптомов, как кашель ($p = 0,0091$), одышка ($p = 0,0024$) и боль ($p = 0,0384$) (рис. 11).

Рисунок 8. Процент пациентов с улучшением симптомов. ОР – отношение рисков при приеме афатиниба по сравнению с приемом эрлотиниба (адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)

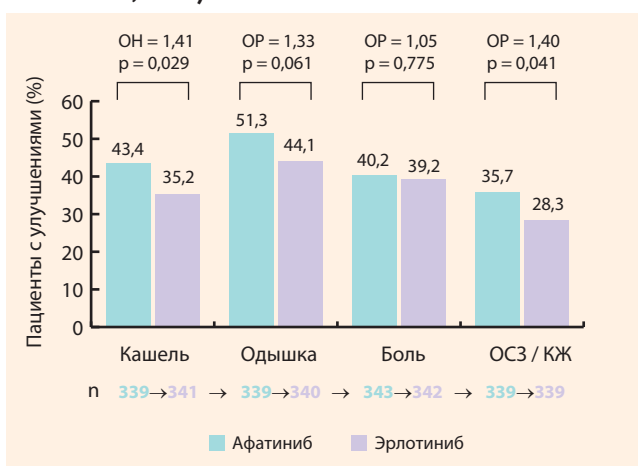
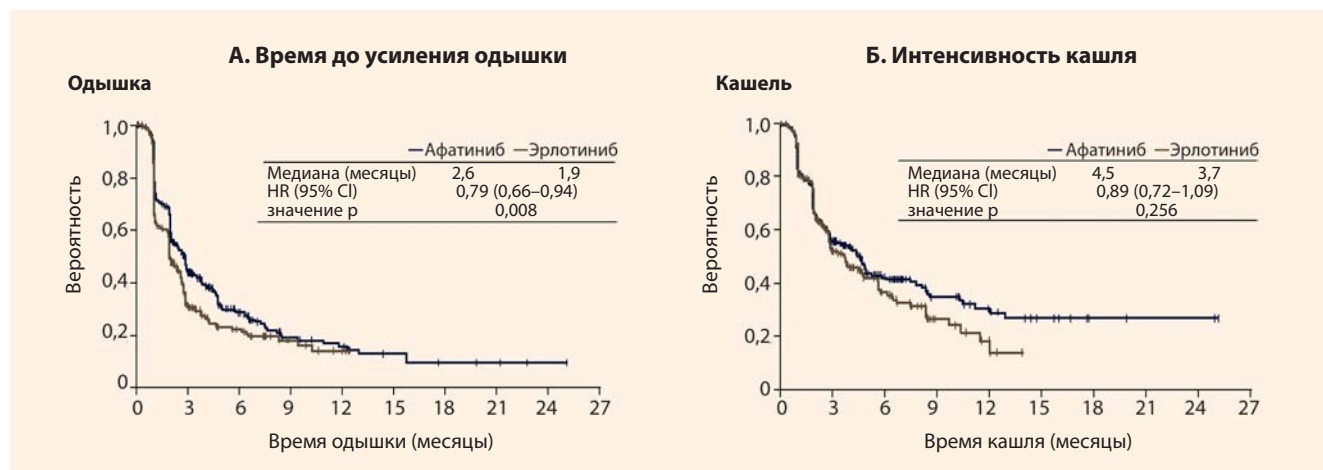


Рисунок 9. Интенсивность одышки и кашля (адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



НМРЛ* | От доказательств к практике увеличения общей выживаемости (ОВ)

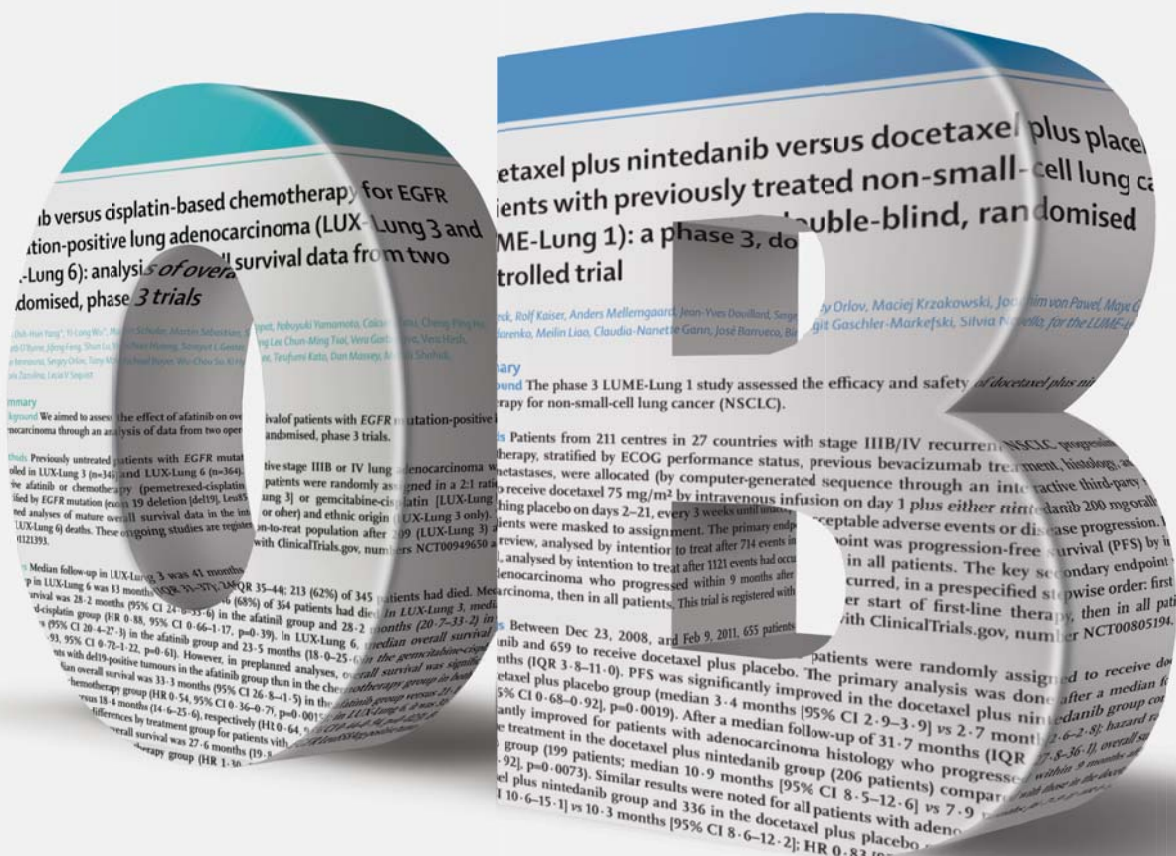
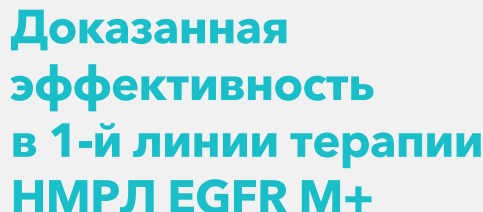
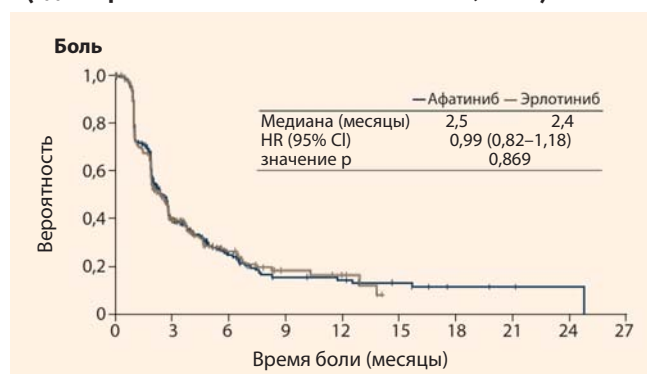
Boehringer
Ingelheim

Рисунок 10. Интенсивность болевого синдрома
(адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



Большее число пациентов, получавших афатиниб в ходе исследования LUX-Lung 8, отмечали улучшение общего состояния здоровья и качества жизни, а также уменьшение выраженности некоторых симптомов, обусловленных основным заболеванием, по сравнению с группой, получавшей эрлотиниб [32].

Преимущество терапии афатинибом было продемонстрировано для всех показателей КЖ, включая физическое, эмоциональное и ролевое функционирование и глобальное изменение состояния здоровья/качества жизни, за исключением социального функционирования.

По мнению пациентов, эффективность афатиниба, продемонстрированная в исследовании LUX-Lung 8, ассоциировалась с улучшением результатов лечения.

Анализ КЖ продемонстрировал преимущество афатиниба в контроле кашля и увеличении продолжительности временного интервала до момента ухудшения общего состояния. Таким образом, афатиниб в рамках крупного рандомизированного исследования продемонстрировал достоверное преимущество перед эрлотинибом в качестве второй линии плоскоклеточного рака легкого [32, 33].

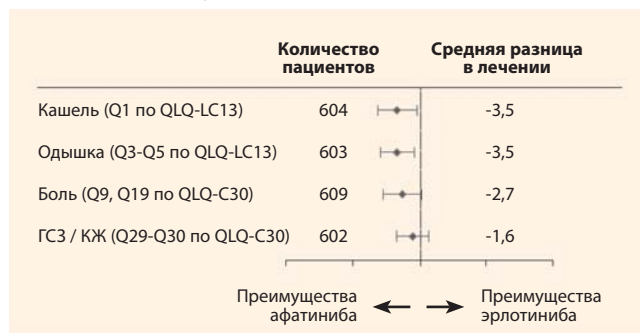
ВЫВОДЫ

Терапия первой линии афатинибом HMPЛ EGFRM+ характеризовалась лучшим контролем над симптомами заболевания, улучшением общего состояния здоровья и качества жизни по сравнению с химиотерапией. Ретроспективный анализ данных исследований LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7 и Lux-Lung 8 показал, что коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости препарата является эффективным методом уменьшения частоты лекарственно обусловленных НЯ, не оказывая при этом влияния на терапевтическую эффективность и качество жизни пациентов.

Терапия второй линии афатинибом плоскоклеточного HMPЛ характеризовалась лучшим контролем над симптомами заболевания по сравнению с эрлотинибом.

Исследования качества жизни уже вошли в повседневную практику качественных клинических исследова-

Рисунок 11. Различие симптомов заболевания в средних баллах в течение времени
(адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



ний. Получены неоспоримые результаты, подтверждающие важность этого направления в клинических исследованиях. Эти данные могут помочь врачу при определении оптимальной тактики лечения, а пациенту — в выборе наиболее приемлемого варианта лечения [16].

Измерение качества жизни может подсказать правильный выбор среди нескольких альтернатив лечения, что особенно актуально в связи с появлением новых лекарственных препаратов и медицинских технологий.

Необходимо стремиться к возможности улучшить качество жизни пациента с уменьшением разрыва с эффективностью лечения болезни, с адекватной коррекцией симптомов, социальной поддержки больного и изменении его отношения к болезни и лечению.

Исследованиям качества жизни предстоит ответить на множество вопросов:

- отвечают ли клиницисты за качество жизни пациента?
- что пациенты полагают более важным: продолжительность или качество жизни?
- как пациенты воспринимают изменения качества жизни?
- чем определяется разница в восприятии качества жизни пациента им самим и его врачом?
- влияет ли качество жизни само по себе на выживаемость и эффективность лечения и почему?

Измерение качества жизни может подсказать правильный выбор среди нескольких альтернатив лечения, что особенно актуально в связи с появлением новых лекарственных препаратов и медицинских технологий

В этой новой отрасли медицины пока больше вопросов, чем ответов. Несомненна лишь практическая выгода ее изысканий для медицинской науки, для каждого пациента и общества в целом [3].

Перевод неизлечимой болезни в хроническую форму и улучшение параметров качества жизни на фоне появления все новых и новых препаратов особенно актуальны для больных HMPЛ с активирующими мутациями. «ESMO считает, что лечение больных с распространенны-

ми и некурабельными формами рака составляет большую часть работы онкологов... и для этих больных главным является качество их жизни независимо от ее продолжительности» [18]. Применение прецизионной (высокоточ-

ной) таргетной антиEGFR-терапии и позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями.



ЛИТЕРАТУРА

1. 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. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2013, 1–2: 17–22. / Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. Life quality is an important criterion of the skeleton metastatic lesion targeted therapy effectiveness in mammary gland cancer. *Opukholi Zhenskoy Reproktivnoy Systemy*, 2013, 1–2: 17–22.
2. Указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 года №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» (<https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>). / Decree of President of the Russian Federation dated December 31, 2015, No. 683 About National Security Strategy of the Russian Federation (<https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>)
3. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования качества жизни в контексте психосоматических и соматопсихических соотношений. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*, 2006, 4: 12–15. / Vasserman L.I., Trifonova E.A. Methods to study life quality in the context of psychosomatic and somatopsychic ratios. *Obozreniye Psykhiatrii I Meditsinskoy Psichologii im. V.M. Bekhtereva*, 2006, 4: 12–15.
4. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Осипов М.А. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*, 2015, 17(1): 19–24. / Semiglazova T.Y., Zhabina A.S., Osipov M.A. et al. Life quality – principal criterion of effectiveness of targeted therapy of metastatic HER2-positive mammary gland cancer. *Sovremennaya Onkologia*, 2015, 17(1): 19–24.
5. Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Учебное пособие для ВУЗов. Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. С. 194. / Novik A.A., Ionova T.I. Guidance on Life Quality Study in Medicine. Textbook for Higher Educational Institutions. Ed. by Academician of RAMS Shevchenko Y.L. M.: CJSC OLMA Media Group, 2007, p. 194.
6. Beckman M. More clinical cancer treatments judged by progression-free rather than overall survival. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99: 1068–9.
7. Bedard G, Zeng L, Lam H et al. Meaningful change in oncology quality-of-life instruments: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2012, 12: 475–83.
8. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 311–23.
9. Cocks K, King MT, Velikova G et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 1713–21.
10. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9: 41–7.
11. Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B et al. A Canadian Survey of Cancer Patients' Experiences. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1998, 16(5): 298–306.
12. Geater L, Chong-Rui Xu et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung. An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer Sarayut L, et al *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 10, Number 6, June 2015.
13. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*, 2014, 4: e005762.
14. Gutman SI, Piper M, Grant MD et al. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? AHRQ methods for effective health care. 2013. Report No.: 13-EHC074-EF. Published Online First.
15. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/ Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(27): 3342–3350.
16. Kohler J, Schuler M. LUX-Lung 3: redundancy, toxicity or a major step forward? Afatinib as front line therapy for patients with metastatic EGFR-mutated lung cancer. *Future Oncol*, 2014 Mar, 10(4): 533–40. doi: 10.2217/fon.14.9.
17. Kaasa S. 21st ESMO Congress, Vienna, 1996. Educational book, pp. 209–212.
18. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 595–605.
19. Cherny NI. ESMO's new direction in supportive and palliative care. *Arch oncol*, 2004, 12(3): 163–5.
20. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist*, 2010, 15: 944–53.
21. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer*, 2007, 97: 1469–74.
22. Sarayut LG, Chong-Rui Xu et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung. An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015 June, 10(6).
23. Zhou X, Cella D, Cameron D et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117: 577–89.
24. www.fda.gov/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance.
25. Passaro A, Di Maio M, Del Signore E, Gori B, de Marinis F. Management of Nonhematologic Toxicities Associated With Different EGFR-TKIs in Advanced NSCLC: A Comparison Analysis. *Clinical Lung Cancer*, 2014, 15(4): 307–12.
26. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702–11.
27. Solca F, Dahl G, Zoephel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343: 342–50.
28. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327–34.
29. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 213–22.
30. Park K, Tan E-H et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 577–89.
31. Hirsh V, Yang JC-H, Park K et al. First-line afatinib versus gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): patient-reported outcomes and impact of dose modifications on efficacy and adverse events. Poster 369, ASCO 2016.
32. Soria J-C, Felip E et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. www.thelancet.com/oncology. Published online July 6, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6).
33. Popat S, Felip E et al. Second-line afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung: patient-reported outcome data from the global LUX-Lung 8 Phase III trial. #3085. European Cancer Congress (ECC), Vienna, Austria, 25–29 September 2015.
34. Schuler M, Yang JC-H et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Annals of Oncology*, 2016, 00: 1–7, doi:10.1093/annonc/mdv597.