

МАНДРИНА МАРЬЯНА ОЛЕГОВНА

**ИНТЕГРИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ ПОДХОД К
ТЕРАПИИ I ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ EGFR L858R В 21
ЭКЗОНЕ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН

Лактионов Константин Константинович

Официальные оппоненты:

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, научный руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»».

Корниецкая Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей учреждения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации..

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» июня 2026 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак легкого - одна из самых распространенных опухолей среди злокачественных новообразований в мире. По данным исследования GLOBOCAN на 2022 год она занимает первое место, как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности. Наиболее распространенным гистологическим типом рака легкого является аденокарцинома (Brau F., 2024, Zhang Y., 2023). Согласно результатам эпидемиологического исследования EPICLIN в российской популяции пациентов частота встречаемости мутации EGFR составляет 10,1 % (Tjulandin S., 2015). В азиатской популяции эта цифра достигает 30-35 % (Zhang Y., 2016). Золотым стандартом первой линии лечения данной категории больных является применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), которые в ряде исследований показали свое преимущество перед применением химиотерапии (исследования IPASS, NEJ002, WJTOG 3405 для гефитиниба, LUX- Lung 3, 6 для афатиниба, OPTIMAL для эрлотиниба).

Но не для всех генетических вариантов мутаций в данном гене результаты применения ИТК одинаковы. Feng-Che Kuan et all провели мета-анализ исследований, посвященных применению тирозинкиназных ингибиторов в первой линии терапии, и было выявлено, что применение ИТК первого и второго поколений не приводит к увеличению общей выживаемости у пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне. Также у данной группы пациентов хуже результаты по медиане выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами с делецией в 19 экзоне (del19ex) – 8,8 против 11,3 месяцев соответственно (Hong W., 2019). Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что несмотря на то, что заболевание в обоих случаях связано с мутацией в гене EGFR, в зависимости от конкретного варианта генетического нарушения требуется различный терапевтический подход. Одним из способов преодоления резистентности к таргетным препаратам является интеграция курсов химиотерапии во время лечения ИТК. Данный подход не является рекомендованным стандартом лечения на территории Российской Федерации (РФ), но в мировой практике существует уже несколько клинических исследований фазы II и III, доказывающих его эффективность. По результатам мета-анализа 5 клинических исследований, посвященных данной тематике, добавление химиотерапии достоверно увеличивает медиану времени без прогрессирования (ВВП) у больных с мутацией L858R в 21 экзоне и делает ее сопоставимой с результатами у пациентов с del19ex. Время без прогрессирования в зависимости от исследования варьировалось от 7,2 до 20,9 месяцев для комбинации ИТК с химиотерапией и от 4.7 до 16.6 месяцев для монотерапии таргетными препаратами. (Wu Q., 2021).

Сочетание химиотерапевтического и таргетного видов терапии кажутся максимально привлекательными для категории пациентов, имеющих мутацию L858R в 21 экзоне и достойным особого внимания для внедрения в клиническую практику. Таким образом, генетический вариант EGFR мутации может стать определяющим фактором для выбора стратегии лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией L858R в 21 экзоне с помощью интеграции химиотерапевтического режима в первую линию таргетной терапии ИТК первого или второго поколения.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ частоты объективного ответа, однолетней и медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне в контрольной и экспериментальной группе;
2. Провести сравнительный анализ токсичности лечения между контрольной и экспериментальной группами у пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне;
3. Изучить характер метастазирования при прогрессировании в обеих группах пациентов;
4. Оценить частоту выявления мутации резистентности T790M в экспериментальной группе пациентов;
5. Провести ретроспективный и проспективный анализ медианы общей выживаемости у пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне в контрольной и экспериментальной группе.

Методология и методы исследования

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе результатов лечения пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне, получающих/получавших комбинированную химиотаргетную терапию и пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне, получавших монотерапию ИТК в I линии терапии. Всего в исследовании было включено 45 пациента (22 пациента в контрольную группу и 23 пациента в экспериментальную), проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава

России. Пациенты экспериментальной группы были включены в исследование проспективно, пациенты контрольной группы ретроспективно.

Критериями включения являлись:

- возраст от 18 до 80 лет;
- статус ECOG 0-2;
- отсутствие в анамнезе других онкологических заболеваний;
- IV стадия болезни или наличие системного прогрессирования у пациентов I-III стадии заболевания;
- наличие молекулярно-генетически подтвержденной мутации L858R в 21 экзоне гена EGFR;
- отсутствие почечной или печеночной недостаточности терминальной стадии, а также иных острых или хронических состояний, являющихся абсолютным противопоказанием для назначения ИТК первого/второго поколения или химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин.

Пациенты экспериментальной группы в течение первых двух месяцев получали таргетную терапию ИТК первого или второго поколения, затем им была выполнена оценка эффекта и, при отсутствии прогрессирования, проведено 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин. После повторной оценки эффекта пациентами был продолжен прием изначального ИТК до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациенты контрольной группы получали ИТК первого или второго поколения до прогрессирования или непереносимой токсичности. Для анализа результатов исследования все данные формализованы с помощью самостоятельно разработанного кодификатора и внесены в базу, созданную на основе электронных таблиц MS EXCEL из пакета Microsoft Office. Статистическая обработка данных и построение графиков выполнено с помощью среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Научная новизна

Впервые на значительном количестве пациентов в Российской Федерации проведен комплексный анализ однолетней и двухлетней выживаемости без прогрессирования, однолетней и двухлетней общей выживаемости у пациентов с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне и оценен комбинированный лекарственный подход к лечению как потенциальный новый стандарт лечения пациентов с данной мутацией.

Теоретическая и практическая значимость

Применение нового подхода к лечению пациентов с активирующей мутацией EGFR L858R в 21 экзоне позволило увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с имеющимися стандартными вариантами терапии, при этом не увеличило статистически значимо частоту развития токсичности III-IV степени, не снизило частоту выявления мутации резистентности T790M в гене EGFR и эффективность последующих линий терапии. Внедрение нового подхода в широкую клиническую практику позволит значительно улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, набор пациентов, сбор данных, статистическая обработка, оформление и обобщение результатов исследования, оформление и представление выводов исследования, написание публикаций по результатам данной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Область науки: 3 Медицинские науки, группа клинических специальностей: 3.1. Клиническая медицина. Направления исследований: п 10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Интегрирование курсов химиотерапии в таргетное лечение увеличило частоту объективного ответа у пациентов экспериментальной группы по сравнению с контрольной;
2. Экспериментальное лечение статистически значимо увеличило медиану ВВП и ОВ на фоне приемлемого профиля токсичности терапии;
3. Интегрированная терапия не изменила частоту и характер прогрессирования заболевания, не снизила эффективность последующих линий лечения и частоту выявления мутации резистентности T790M в гене EGFR после прогрессирования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования апробированы и используются в диагностической и лечебной деятельности. Разработанный терапевтический подход, включающий в себя добавление курсов химиотерапии в проводимое таргетное лечение пациентов немелкоклеточным раком легкого при мутации L858R в гене EGFR, внедрен в практическую деятельность отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (акт о внедрении результатов от «29» января 2025 г).

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась 18 февраля 2025 г. на совместной научной конференции отделений: противоопухолевой лекарственной терапии №1, противоопухолевой лекарственной терапии №2, противоопухолевой лекарственной терапии №3, противоопухолевой лекарственной терапии №4, опухолей кожи, противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии, торакальной онкологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования представлены в 2 научных статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 106 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 111 источников литературы. Диссертационная работа содержит 35 рисунков и 12 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С 2015 года по 2021 год в исследование включено 45 пациентов: экспериментальную группу было включено проспективно 23 пациента, а в контрольную группу ретроспективно 22 пациента, имеющих метастатическую аденокарциному легкого или прогрессирование после лечения локальных и местно-распространенных форм с подтвержденной мутацией L858R в 21 экзоне.

Дизайн исследования

Пациенты экспериментальной группы должны были получать ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 месяца лечения в стандартных дозировках, затем прием таргетного препарата прекращался, и производилась оценка эффекта. При отсутствии прогрессирования болезни далее пациенты получали 3 курса комбинированной химиотерапии по схеме паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 и карбоплатин в дозе AUC5 со стандартным интервалом в 21 день. После повторной оценки эффекта возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом (Рисунок 1).

Из 23 пациентов экспериментальной группы, у одного было выявлено прогрессирование на первом блоке таргетной терапии, таким образом первичная резистентность составила 4,3 % от общего числа пациентов. В дальнейшие статистические расчеты данный пациент не включался. В контрольной группе пациенты получали монотерапию ИТК первого и второго поколения в стандартных дозировках до прогрессирования со стандартным интервалом оценки эффекта каждые 2 месяца терапии. Пациенты, имеющие прогрессирование при первом контрольном обследовании, в исследование не включались. Таким образом, все статистические расчеты между группами были выполнены с условием отсутствия первичной резистентности в каждой из групп.

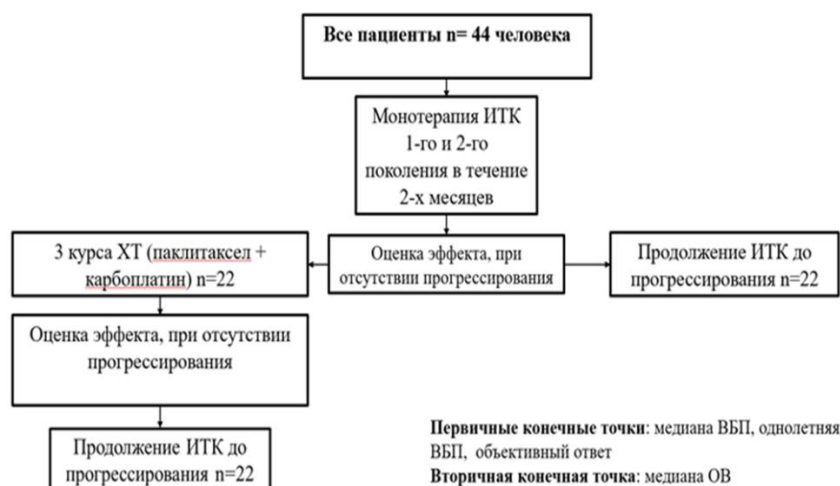


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Группы исследования были сопоставимы по всем основным параметрам: клинко-морфологические характеристики, распространенность опухолевого процесса, наличие или отсутствие предшествующего лечения. В экспериментальной группе статистически значимо чаще применялся гефитиниб в качестве таргетного препарата, но с учетом равной эффективности ИТК первого и второго поколения при мутации L858R в 21 экзоне, это отличие не является принципиальным для проведения исследования (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика, стадия на момент установки диагноза, распространенность на момент начала исследования

Характеристика	Все пациенты	Группа 1 (контрольная)	Группа 2 (экспериментальная)	р
ECOG				0,347
0	16 (36,4%)	6 (27,3%)	10 (45,5%)	
1	28 (63,6%)	16 (72,7%)	12 (54,5%)	
Локализация				>0,999
левое легкое	21 (47,7%)	10 (45,5%)	11 (50%)	
правое легкое	23 (52,3%)	12 (54,5%)	11 (50%)	
Клинико-анатомическая форма				>0,999
периферический рак	30 (68,2%)	15 (68,2%)	15 (68,2%)	
центральный рак	14 (31,8%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)	
Локализация в легком				0,555
верхняя доля	33 (75%)	16 (72,7%)	17 (77,3%)	
средняя доля	2 (4,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	
нижняя доля	9 (20,5%)	4 (18,2%)	5 (22,7%)	
Стадия TNM 8-й пересмотр				0,59

I	4 (9,1%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	
II	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
III	6 (13,6%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	
IV	33 (75%)	18 (81,8%)	15 (68,2%)	
Морфология опухоли				0,108
аденокарцинома БДУ	40 (90,9%)	22 (100%)	18 (81,8%)	
аденокарцинома солидный подтип	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
папиллярная аденокарцинома	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	
ацинарная аденокарцинома	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
G				0,212
нет данных	30 (68,2%)	17 (77,3%)	13 (59,1%)	
высокодифференцированная	4 (9,1%)	3 (13,6%)	1 (4,5%)	
умереннодифференцированная	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	
низкодифференцированная	7 (15,9%)	2 (9,1%)	5 (22,7%)	
ИЦХ	3 (6,8%)	0 (0%)	3 (13,6%)	
недифференцированная	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
Метастазы				
в плевру/плеврит	12 (27,3%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)	>0,999
в контрлатеральное легкое	15 (34,1%)	8 (36,4%)	7 (31,8%)	>0,999
в кости	15 (34,1%)	7 (31,8%)	8 (36,4%)	>0,999
в ЦНС	2 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	>0,999
в надпочечник	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,999
в печень	4 (9,1%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	0,607

Статистические методы

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для категориальных переменных и среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для количественных переменных с симметричным и асимметричным выборочным распределением, соответственно (критическим значением коэффициента асимметрии считали абсолютное значение $>1,96$).

Для сравнения групп в отношении количественных переменных применялся тест Манна-Уитни, для сравнения качественных переменных применялся точный тест Фишера, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа времени до наступления событий использовался метод Каплана-Мейера, также проводилась оценка

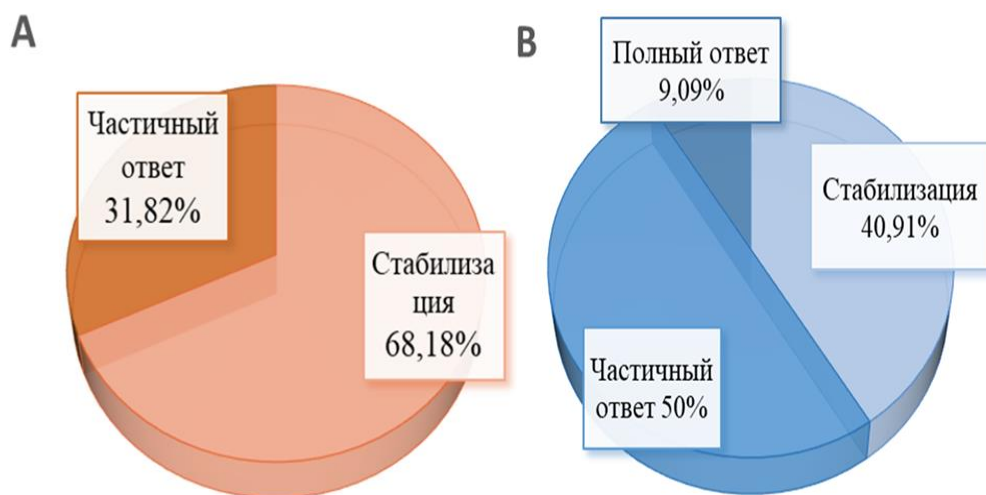
медианы выживаемости с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ), для сравнения групп применялся лог-ранговый тест, а также проводилась оценка отношения рисков (hazard ratio, HR) с соответствующим 95% ДИ с помощью однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования ассоциации количественных предикторов со временем до исхода использовались однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса, взаимосвязь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота объективного ответа

Основная оценка эффекта терапии у больных экспериментальной группы проводилась трижды: после завершения первого блока таргетной терапии, после этапа интегрированной химиотерапии, затем после второго блока таргетной терапии. У 6 пациентов (27,27 %) достигнута частичная регрессия опухоли в течение первых 2 месяцев приема таргетного препарата. После курсов интегрированной химиотерапии частичный ответ был установлен у 8 пациентов и составлял - 36,36%, стабилизация болезни у 14 (63,64%). Прогрессирования на фоне химиотерапии зарегистрировано не было. В дальнейшем на фоне проведения второго блока приема таргетного препарата у двоих (9,09%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у пяти пациентов со стабилизацией процесса после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа.

Таким образом на фоне экспериментального лечения полная регрессия опухоли отмечена у двух (9,09%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%) и у 9 (40,91%) пациентов стабилизация. В контрольной группе стабилизация процесса наблюдалась у 15 (68,18%) человек, у 7 (31,82%) пациентов удалось достичь частичного ответа, полных ответов на фоне монотерапии ИТК не было (Рисунок 2).



А - у пациентов контрольной группы

В - у пациентов экспериментальной группы на фоне приема второго блока таргетной терапии

Рисунок 2 - Максимальный ответ на терапию I линии

Таким образом, при применении экспериментальной терапии у 9,09% пациентов удалось достичь полный ответ против 0% в контрольной группе, а также удалось увеличить частоту частичных ответов с 31,82% до 50%. Частота объективного ответа (ЧОО) на лечение в экспериментальной группе была выше, чем в контрольной и составила 59,09% и 31,82% соответственно, однако данное увеличение не достигло статистической значимости ($p=0,07$).

Выживаемость без прогрессирования в обеих группах

Медиана продолжительности наблюдения составила 36 (23–49) месяцев (30,5 (17,5–39) месяцев в контрольной группе (группа 1) и 45,5 (30,5–87) месяцев в экспериментальной группе (группа 2), ($p=0,011$), летальный исход наблюдался у 36 (81,8%) пациентов включенных в исследование, в том числе, у 20 (90,9%) участников контрольной и у 16 (72,7%) участников экспериментальной группы.

Нами была установлена статистически значимая разница в отношении выживаемости без прогрессирования ($p=0,03$), медиана времени до первого прогрессирования в контрольной группе составила 13 [95% ДИ: 11; 17] месяцев, в экспериментальной – 23 [95% ДИ: 16; 36] месяца, риск прогрессирования был в 2 раза (HR 0,50 [95% ДИ: 0,268; 0,942]) ниже в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. График ВВП на терапии I линии представлен на рисунке 3.

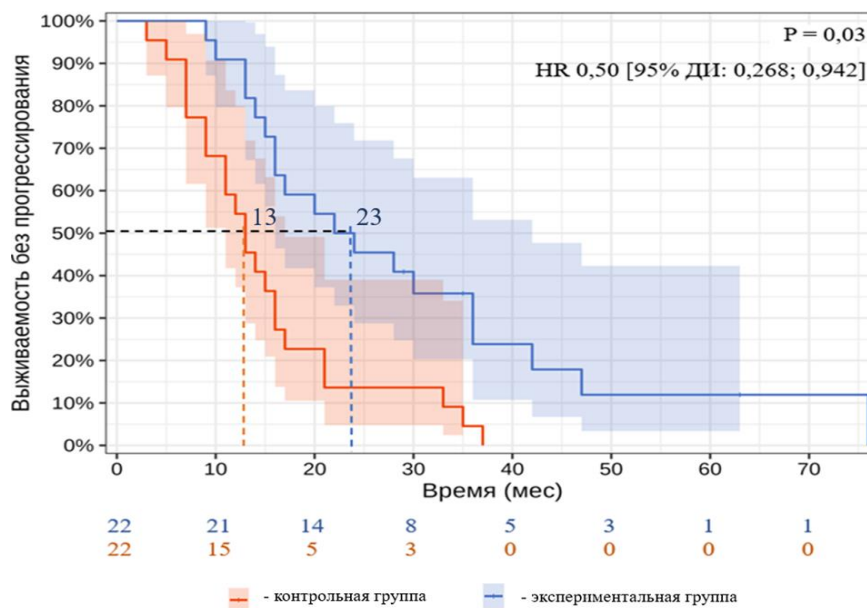


Рисунок 3 - Выживаемость без прогрессирования в обеих группах пациентов

Однолетняя ВБП в контрольной и экспериментальной группе составила 54,54% и 90,90% соответственно ($p=0,01$), двухлетняя ВБП в контрольной и экспериментальной группе - 13,63% и 45,45% соответственно ($p= 0,02$). По результатам нашего исследования применение экспериментального лечения позволило увеличить однолетнюю ВБП с 54,5%, до 90%, а двухлетнюю ВБП увеличить более, чем в 3 раза, медианы ВБП с 13 до 23 месяцев и в 2 раза снизить риск прогрессирования.

Токсичность I линии терапии

Частота развития токсичности 1-й и 2-й степени была одинаковой в обеих группах, у троих (13,63%) пациентов контрольной группы не наблюдалось никакой токсичности на терапии I линии.

У одного (4,54%) пациента в контрольной группе отмечался перерыв в лечении в связи с развитием диареи 3-й степени. У одного (4,54%) пациента экспериментальной группы был отменен 3-й курс химиотерапии в связи с развитием гематологической токсичности 4-й степени. Также у троих (13,63%) пациентов экспериментальной группы отмечалось развитие токсичности 3-й степени, у одного из них это потребовало смены таргетного препарата гефитиниба на афатиниб в связи с развитием гепатотоксичности, у второго редукции дозы химиотерапевтических агентов в связи с развитием гематологической токсичности, у третьего

пациента развилась сыпь 3-й степени на фоне приема гефитиниба с быстрым разрешением симптоматической терапией без необходимости редукции или отмены лечения.

По результатам нашего исследования выявлено, что частота нежелательных явлений III и более степени выше в экспериментальной группе. Более высокая частота развития астении, миалгии и артралгии, а также гематологической токсичности в экспериментальной группе очевидно связана с применением химиотерапевтических агентов, тем не менее она не являлась клинически значимой и не повлияла на результаты лечения (Рисунок 4).

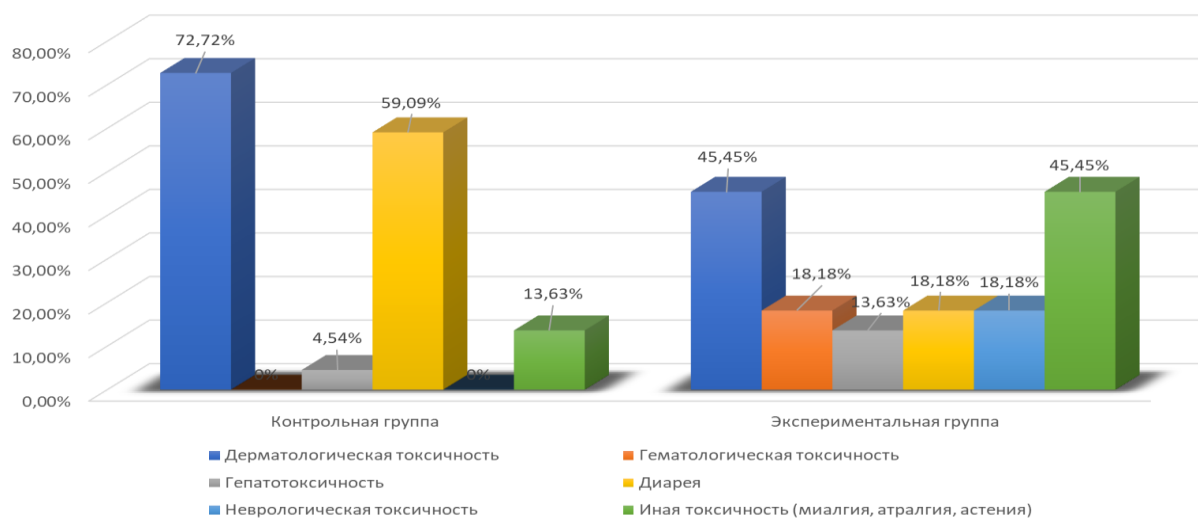


Рисунок 4 - Варианты токсичности I линии терапии

Однако все пациенты этой группы смогли получить не менее двух курсов интегрированной химиотерапии (только у одного пациента был отменен третий курс), а также все пациенты в последующем смогли продолжить лечение таргетными препаратами после химиотерапии (Таблица 2).

Таблица 2 - Выраженность токсичности терапии I линии

Характеристика	Все пациенты	Группа 1 (контрольная)	Группа 2 (экспериментальная)	p
Максимальная степень развившейся токсичности				0,343
0	3 (6,81%)	3 (13,63%)	0 (0%)	
1	24 (54,54%)	12 (54,54%)	12 (54,54%)	
2	12 (27,27%)	6 (27,27%)	6 (27,27%)	
3	4 (9,09%)	1 (4,54%)	3 (13,63%)	
4	1 (2,27%)	0 (0%)	1 (4,54%)	

Перерывы/изменения в лечении из-за токсичности				0,607
нет	40 (90,90%)	21 (95,45%)	19 (86,36%)	
да	1 (2,27%)	1 (4,54%)	0 (0%)	
отмена курса ХТ	1 (2,27%)	0 (0%)	1 (4,54%)	
смена препарата таргетного препарата на афатиниб	1 (2,27%)	0 (0%)	1 (4,54%)	
редукция дозы препаратов по токсичности	1 (2,27%)	0 (0%)	1 (4,54%)	

Характер прогрессирования на I линии лечения

У пациентов обеих групп наблюдались схожие локализации метастазирования после первой линии лечения. Из анализа в экспериментальной группе были исключены четыре пациента (у троих не было отмечено прогрессирования на I линии терапии на момент сбора данных, у одного пациента был переход на II линию по причине развившейся токсичности на препарате I линии). Данные по прогрессированию представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Характер прогрессирования на терапии I линии

Характеристика	Все пациенты	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
метастазы в плевру/плеврит	17/40 (42,50%)	9/22 (40,91%)	8/18 (44,44%)	0,82
контралатеральное легкое	16/40 (40,00%)	9/22 (40,91%)	7/18 (38,88%)	0,90
кости	7/40 (17,50%)	4/22 (18,18%)	3/18 (16,66%)	0,90
ЦНС	15/40 (37,50%)	10/22 (45,45%)	5/18 (27,77%)	0,25
надпочечник	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—
печень	4/40 (10,00%)	3/22 (13,63%)	1/18 (5,55%)	0,40
л/у	23/40 (57,50%)	14/22 (63,63%)	9/18 (50%)	0,39
продолженный рост первичной опухоли (л/у, очагов)	23/40 (57,50%)	14/22 (63,63%)	9/18 (50%)	0,39

Самыми распространенными вариантами прогрессирования болезни являлись метастазы в контралатеральное легкое, плевру, лимфатические узлы и продолженный рост первичной опухоли, данный вариант метастазирования отмечался от 7 до 9 человек в экспериментальной группе (от 38,88% до 50%) и от 9 до 14 в контрольной (от 40,91% до 63,63%). Появление

метастазов в ЦНС наблюдалось у 10 (45,45%) пациентов контрольной группы и у 5 (22,77%) экспериментальной.

Метастазирование в надпочечник оказалось не свойственным при данном варианте опухоли – никто из включенных пациентов не имел метастазы данной локализации.

Метастазирование в печень было не частым событием в обеих группах, в контрольной оно наблюдалось у 3 (13,63%) человек, в экспериментальной у 1 (5,55%) человека.

Таким образом, в нашем исследовании мы получили схожую локализацию метастазирования после первого прогрессирования в обеих группах пациентов. Отмечается некоторая тенденция к снижению частоты метастазирования в ЦНС - 5 (22,77%) пациентов экспериментальной группы против 10 (45,45%) в контрольной, но учитывая размер выборки, отличия не достигли статистической значимости.

Тактика и результаты лечения после первого прогрессирования

Из 22 пациентов экспериментальной группы у 18 (81,82%) пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания, трое (13,64%) пациентов все еще продолжали терапию I линии на момент окончания сбора данных, у одного (4,54%) пациента была осуществлена смена гефитиниба на афатиниб по причине токсичности. С целью выявления потенциального влияния экспериментальной терапии I линии на результаты терапии II линии нами был проведен анализ тактики лечения пациентов после первого прогрессирования и результаты ВВП на II линии терапии.

В нашем исследовании в экспериментальной группе в качестве второй линии терапии после прогрессирования 7 (38,89%) пациентов из 18 продолжили получать таргетную терапию, из них у трех (16,67%) пациентов установлено олигопрогрессирование, им было продолжено предыдущее лечение и осуществлен локальный контроль метастазов, три (16,67%) пациента были переведены на осимертиниб после прогрессирования в связи с выявлением мутации резистентности T790M. У одного (5,55%) пациента развилось олигопрогрессирование в ЦНС, ему была выполнена стереотаксическая лучевая терапия на метастазы в головном мозге, а также гефитиниб сменил на афатиниб. Стандартную химиотерапию (комбинацию карбоплатина с пеметрекседом или паклитакселом) в связи с развитием системного прогрессирования и отсутствием выявленной мутации резистентности T790M получили 7 (38,89%) пациентов. Одному (5,55%) пациенту, учитывая выраженное системное прогрессирование и проведение лучевой терапии на метастазы в ЦНС, к химиотерапии был добавлен бевацизумаб, а три (16,67%) пациента по причине ухудшения общего состояния получили только симптоматическую терапию.

Для сравнения в контрольной группе все пациенты на момент сбора данных имели прогрессирование на терапии I линии. Из них 7 (31,81%) пациентов во II линии продолжили получать ИТК, из которых 6 (27,27%) пациентов были переведены на осимертиниб в связи с выявлением мутации резистентности T790M или изолированного интракраниального прогрессирования, один (4,54%) пациент получил локальный контроль экстракраниальных олигометастазов и был переведен на афатиниб, 4 (18,2%) пациента получили четырехкомпонентную схему, 6 (27,27%) пациентов получили химиотерапию (комбинацию карбоплатина с пеметрекседом или паклитакселом), 5 (22,72%) пациентов не получили больше никакого специфического лечения в связи с тяжестью состояния и им была назначена симптоматическая терапия.

Различия между группами в отношении выживаемости без прогрессирования на II линии терапии не были статистически значимыми ($p=0,5$, HR [0,430; 1,508]), медиана времени до второго прогрессирования в контрольной группе составила 6,5 [95% ДИ: 5; 10] месяцев, в экспериментальной – 5 [95% ДИ: 5; 14] месяцев (Рисунок 5).

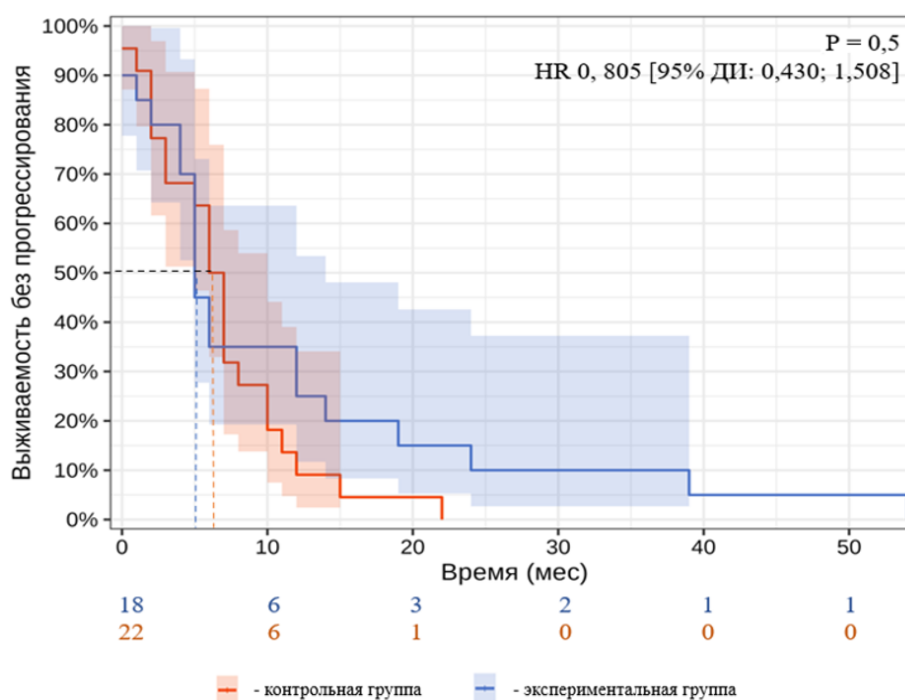
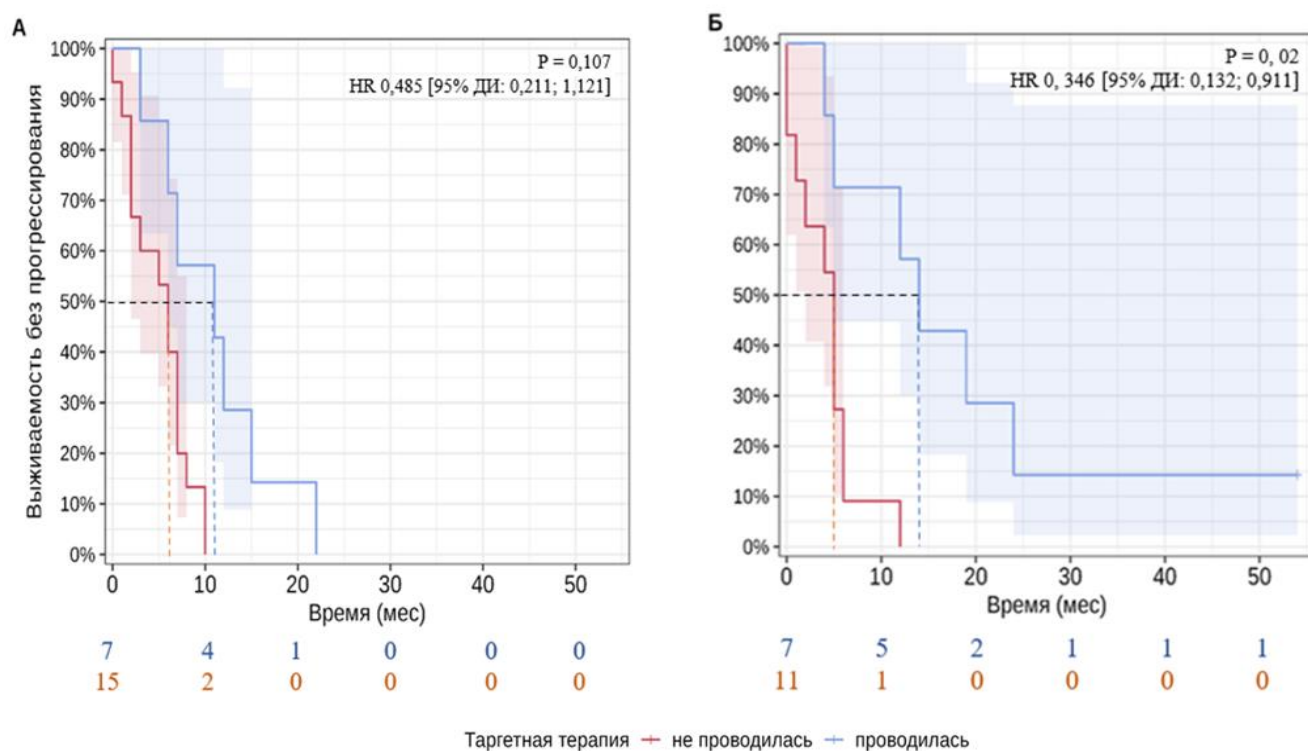


Рисунок 5 - Выживаемость без прогрессирования на II линии терапии

Также нами был выполнен анализ эффективности таргетной терапии ИТК во II линии у всех пациентов в целом и отдельно в контрольной и экспериментальной группах. Проведение таргетной терапии ИТК (+/- локальный контроль над метастазами) во II линии лечения снижало риск прогрессирования болезни в 2,57 раза ($p=0,004$, HR [95% ДИ: 0,205; 0,736]) в

общей когорте пациентов по сравнению с применением каких-либо иных представленных терапевтических опций.

Затем было проанализировано, за счет результатов которой из групп было установлено увеличение ВБП во II линии терапии. В контрольной группе риск прогрессирования при проведении таргетной терапии снижался в 2,06 раза, однако этот показатель не был статистически значимым ($p=0,107$, HR 0,485 [95% ДИ: 0,211; 1,121]). В экспериментальной группе риск прогрессирования при применении ИТК во II линии терапии снизился в 2,89, и это снижение было статистически значимым ($p=0,02$, HR 0,346 [95% ДИ: 0,132; 0,911]), (Рисунок 6). При вычислении данных были исключены пациенты экспериментальной группы, у которых не было зарегистрировано прогрессирования на I линии терапии, а также тот пациент, у кого была выполнена смена gefitiniba на afatinib по причине токсичности.



А- контрольная группа

Б – экспериментальная группа

Рисунок 6 – ВБП на II линии терапии в зависимости от проведения таргетной терапии

По результатам нашего исследования не было выявлено никакой статистически значимой разницы в медиане ВБП на II линии терапии между пациентами обеих групп. Нами также было изучено влияние проведения таргетной терапии во II линии лечения. Применение ИТК статистически значимо повысило ВБП в общей когорте пациентов и в экспериментальной группе. В контрольной группе несмотря на отмеченное снижение риска прогрессирования на

фоне приема таргетных препаратов статистически значимого улучшения ВВП достичь не удалось. Таким образом, экспериментальная терапия не только не ухудшила эффективность препаратов II линии терапии, но и повысила чувствительность пациентов к последующему таргетному лечению после прогрессирования на I линии терапии по сравнению с контрольной группой.

Результаты общей выживаемости

Нами были оценены результаты общей выживаемости пациентов обеих групп. Улучшение показателя однолетней ОВ в экспериментальной группе до 90,90% по сравнению с показателем 81,81% в контрольной группе не являлось статистически значимым ($p=0,38$), однако преимущество в показателях ОВ у пациентов экспериментальной группы в течение времени продолжало нарастать и достигло статистической значимости при оценке двухлетней ОВ. Экспериментальное лечение позволило повысить ее с 59,09% в контрольной группе до 86,36% ($p=0,04$), (Рисунок 7).

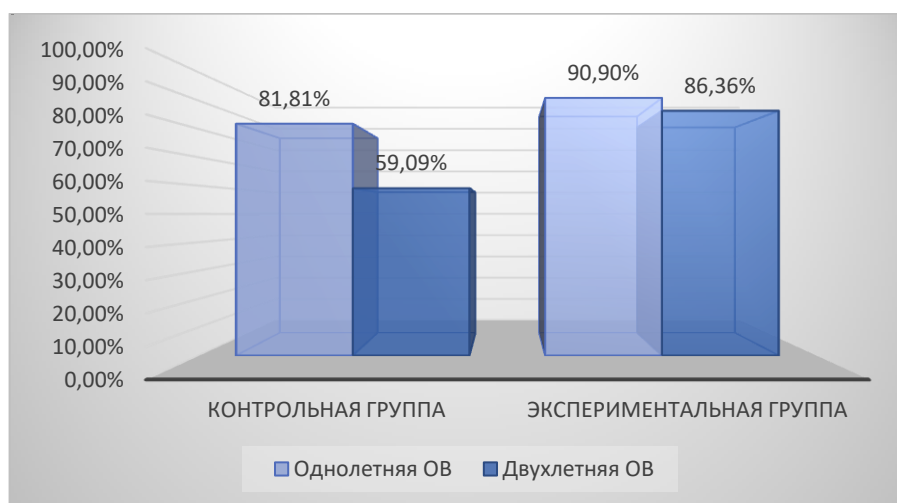


Рисунок 7 - Однолетняя и двухлетняя ОВ в контрольной и экспериментальной группе

Интегрирование курсов химиотерапии в таргетное лечение статистически значимо снизило риск смерти у пациентов экспериментальной группы в 2,14 раза по сравнению с контрольной и увеличило медиану ОВ с 32 [95% ДИ: 23 - 44] месяцев в группе контроля до 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] в экспериментальной группе ($p = 0,008$, HR 0,467 [95% ДИ: 0,248; 0,881]), (Рисунок 8).

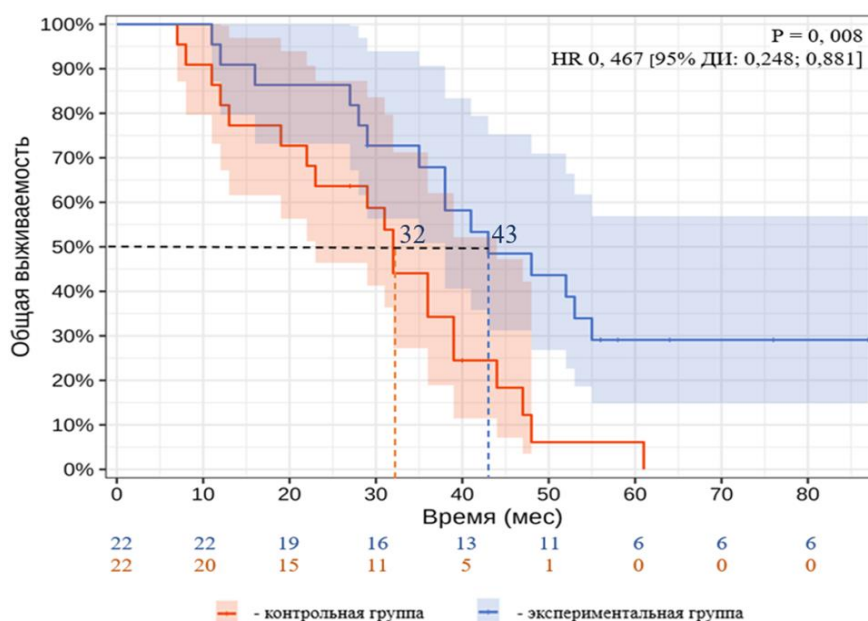


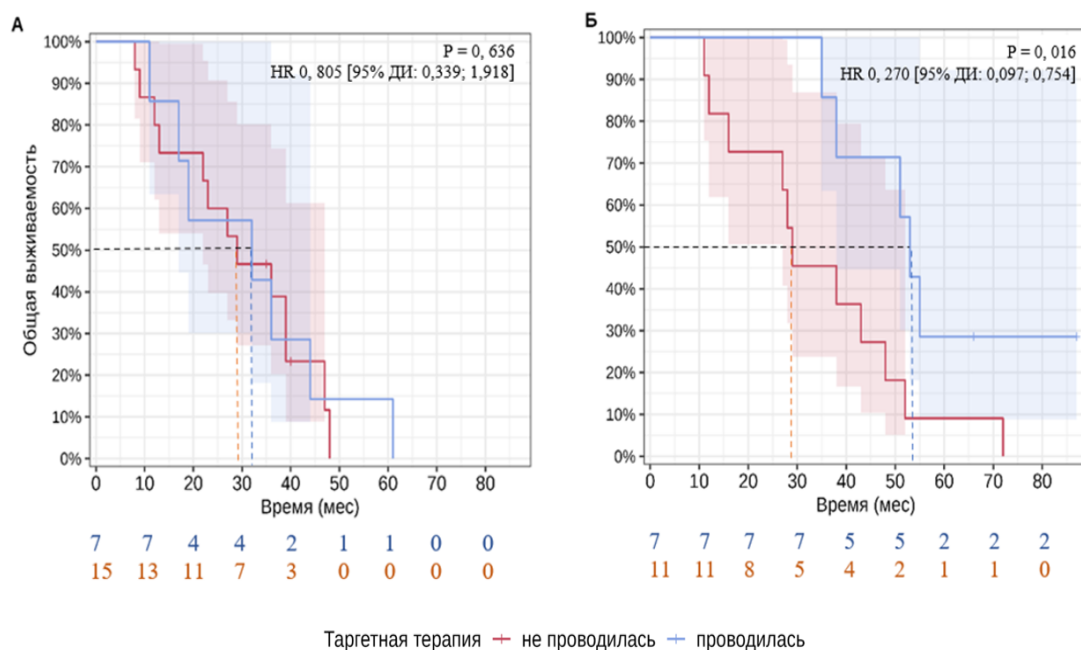
Рисунок 8 - Общая выживаемость пациентов

Нами были также рассчитаны результаты ОВ в зависимости от назначения таргетной терапии во II линии лечения отдельно в каждой группе. Данный анализ был выполнен для понимания реализуется ли полученные тенденции к улучшению ВБП на II линии терапии при применении ИТК в контрольной группе и статистически значимое увеличение ВБП на II линии терапии при применении ИТК в экспериментальной группе в улучшение результатов ОВ.

В контрольной группе статистически значимых различий в отношении общей выживаемости в зависимости от проведения таргетной терапии установлено не было ($p=0,636$, HR 0,805 [95% ДИ: 0,339; 1,918]).

В экспериментальной группе риск смерти при проведении таргетной терапии был в 3,7 раза ниже по сравнению с применением лекарственных препаратов других групп ($p=0,016$, HR 0,270 [95% ДИ: 0,097; 0,754]).

При вычислении данных были исключены пациенты экспериментальной группы, у которых не было зарегистрировано прогрессирования на I линии терапии, а также тот пациент, у кого была выполнена смена gefitiniba на afatinib по причине токсичности (Рисунок 9).



А- контрольная группа

Б- экспериментальная группа

Рисунок 9 - ОВ пациентов в зависимости от варианта терапии во II линии

Также нами было проанализировано, есть ли разница в ОВ между пациентами контрольной и экспериментальной группы, которым во II линии терапии проводилось не таргетное лечение. По результатам нашего исследования статистически значимых отличий в результатах общей выживаемости между группами установлено не было, медиана ОВ в обеих группах была равной и составила 29 месяцев ($p=0,418$, HR 0,730 [0,339; 1,576]).

Результаты нашего исследования показали, что интегрирование курсов химиотерапии на основе препаратов платины и паклитаскела в таргетное лечение позволило статистически значимо улучшить ОВ при наличии мутации EGFR L858R в 21 экзоне, что не удавалось ни одному зарегистрированному на территории России таргетному препарату в монорежиме.

Назначение таргетной терапии в I и II линии лечения и ответ на нее играют решающую роль в прогнозе пациентов.

В экспериментальной группе не только интегрирование курсов химиотерапии в таргетное лечение I линии повлияло на увеличение общей выживаемости. Проведение таргетной терапии другими ИТК во II линии или продолжение предыдущих после проведения локального контроля при прогрессировании статистически значимо увеличили общую выживаемость пациентов экспериментальной группы по сравнению с теми пациентами, которым назначался иной вариант лечения. При этом медиана ОВ между пациентами контрольной и экспериментальной группы, которые не получили ИТК во II линии не имела статистически значимых отличий. С одной стороны длительность приема таргетных препаратов

может служить предиктором прогноза (чем дольше пациент без прогрессирования находится на таргетной терапии ИТК, тем благоприятнее прогноз), с другой стороны показывает важность повторных тестирований пациентов на наличие чувствительных мутаций в гене EGFR или мутации резистентности Т790М, так как отсутствие по той или иной причине повторных исследований крови и/или морфологического материала пациента может привести к более раннему переходу на химиотерапию или иное лечение и ухудшить результаты выживаемости.

Тем не менее, вклад в увеличение ОВ не осуществлен исключительно за счет II линии терапии, так как в экспериментальной группе 4 (18,18%) пациента вообще не имели прогрессирование на I линии терапии и соответственно были исключены из анализа влияния II линии на результаты ОВ.

Более того, для контрольной группы назначение таргетной терапии во II линии лечения не имело никакого влияния на продолжительность общей выживаемости для данной когорты, несмотря на некоторую проявляющуюся тенденцию к увеличению ВБП на II линии терапии и на то, что из 7-ми пациентов, получивших во II линии ИТК, 6-ти пациентам был назначен препарат третьего поколения осимертиниб. Также по результатам нашего исследования, как было указано выше, не было выявлено никаких различий в ВБП на II линии терапии между пациентами, получившими четырехкомпонентную схему лечения и пациентами, которым была назначена химиотерапия, но следует отметить, что размер выборки слишком мал для окончательных выводов. Таким образом, у пациентов контрольной группы не только хуже результаты медианы ВБП на I линии терапии и ОВ по сравнению с пациентами экспериментальной группы, но, и вероятно, отсутствуют на данный момент очевидные выигрышные опции II линии терапии, способные повлиять на результаты выживаемости.

Выявление мутации резистентности Т790М

В экспериментальной группе у 15 (83,33%) человек из 18 пациентов было выполнено повторное молекулярно-генетическое исследование, у трех (16,67%) пациентов не было выполнено. В контрольной группе после прогрессирования повторно мутационный статус гена EGFR определялся у 14 пациентов (63,64%) из 22 пациентов, у 8 (36,36%) пациентов мутационный статус повторно не определялся.

Из 15 протестированных повторно пациентов экспериментальной группы у 6 (40%) пациентов обнаружена мутация резистентности Т790М, из которых у троих (20%) пациентов она выявлена после I линии терапии, у одного (6,66%) пациента после II линии, у одного (6,66%) после III линии и у одного (6,66%) после IV линии терапии. У 4 (26,66%) пациентов из 15 протестированных повторно исследование выполнялось более 1 раза.

Из 14 протестированных пациентов в контрольной группе мутация резистентности T790M была выявлена у трех (21,43%) пациентов, причем все случаи были выявлены после I линии терапии. У трех пациентов (21,43%) повторное тестирование проводилось больше одного раза.

Таким образом, добавление к таргетной терапии в I линии лечения химиотерапии не снизило частоту выявления мутации резистентности T790M после прогрессирования, в она составила около 20% и 21,43% в экспериментальной и контрольной группах соответственно.

Выводы

1. Частота объективного ответа в экспериментальной группе выше, чем в контрольной и составила 59,09% и 31,82% соответственно ($p=0,07$).
2. Выявлено статистически значимое увеличение медианы ВБП в экспериментальной группе по сравнению с контрольной, она составила 23 и 13 месяцев соответственно ($p=0,03$), однолетняя ВБП составила 90,90% и 54,54% соответственно ($p=0,01$).
3. Анализ не выявил статистически значимого увеличения частоты токсичности III-IV степени на фоне экспериментальной терапии ($p=0,15$).
4. При прогрессировании у пациентов обеих групп отсутствуют статистически значимые различия в локализации и частоте метастазирования.
5. Интегрированная терапия не снизила частоту выявления мутации резистентности T790M, в экспериментальной группе 20% и в контрольной 21,43%.
6. В экспериментальной группе по сравнению с контрольной установлено статистически значимое увеличение медианы ОВ - 43 и 32 месяца соответственно ($p=0,008$).

Практические рекомендации

1. Показанием к назначению комбинированного химио-таргетного лечения в качестве терапии I линии пациентов НМРЛ является наличие мутации в гене EGFR L858R в 21 экзоне при отсутствии метастазов в ЦНС или при наличии бессимптомных метастазов в ЦНС.
2. При прогрессировании заболевания на терапии I линии необходимо при сохранении чувствительной мутации в гене EGFR или при наличии мутации резистентности T790M, а также при возможности осуществления локального контроля над заболеванием при олигопрогрессировании продолжать таргетную терапию во II линии лечения, так как данный подход способен улучшить результаты общей выживаемости.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Применения интегрированной химиотерапии в таргетное лечение I линии терапии требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов НМРЛ, опухоль которых имеет мутацию L858R в 21 экзоне. Это позволит выявить более тонкие нюансы клинического течения заболевания у данной категории пациентов, а также получить больше данных об эффективности различных терапевтических подходах во II и последующих линиях лечения. Также в будущем необходимо сравнить эффективность нашего экспериментального подхода с применением ИТК третьего поколения и комбинации ИТК третьего поколения с конкурентным применением химиотерапии, как с вариантами терапии, считающимися на данный момент наилучшей стратегией лечения при наличии в опухоли НМРЛ мутации в гене EGFR.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне / М. О. Мандрина, Т. Д. Барболина, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 10. – С. 54-59.
2. Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения / М. О. Мандрина, Т. Д. Барболина, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – №32, – С. 7-13.