

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*на правах рукописи*

**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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, член-корр. РАН

**Лактионов Константин Константинович**

Москва – 2026 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Эпидемиология НМРЛ .....	11
1.2. Молекулярно-генетические особенности мутации L858R .....	11
1.3. Токсичность ИТК .....	12
1.4. Мутация L858R и монотерапия ИТК первого поколения .....	15
1.5. Мутация L858R и монотерапия афатинибом .....	17
1.6. Мутация L858R и монотерапия дакомитинибом .....	20
1.7. Мутация L858R и монотерапия осимертинибом .....	22
1.8. Мутация L858R и монотерапия аумолертинибом .....	24
1.9. Мутация L858R и антиангиогенные агенты .....	25
1.10. Мутация L858R и химиотерапия .....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1. Дизайн исследования .....	39
2.2. Характеристика пациентов .....	41
2.3. Статистические методы .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Частота объективного ответа .....	49
3.2. Выживаемость без прогрессирования в обеих группах .....	51
3.3. Токсичность I линии терапии .....	54
3.4. Характер прогрессирования после I линии лечения .....	57
3.5. Тактика и результаты лечения первого прогрессирования .....	60
3.6. Тактика и результаты лечения второго прогрессирования .....	67
3.7. Результаты общей выживаемости .....	72
3.8. Выявление мутации резистентности T790M .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	81
ВЫВОДЫ .....	90

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	93

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её 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. Одним из самых распространенных гистологических типов рака легкого является аденокарцинома [1,2]. Согласно результатам исследования EPICLIN в российской популяции пациентов частота встречаемости мутации EGFR составляет 10,1 % [3]. В азиатской популяции эта цифра достигает 30-35 % [4-7]. Золотым стандартом первой линии лечения данной категории пациентов является применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), которые в ряде исследований показали свое преимущество перед применением химиотерапии (исследования IPASS, NEJ002, WJTOG 3405 для gefitiniba, LUX- Lung 3, 6 для afatiniba, OPTIMAL для erlotiniba).

Но не для всех генетических вариантов данной мутации результаты применения ИТК одинаковы. Feng-Che Kuan провел 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 (ОВ) у пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне [8]. Также у данной группы пациентов хуже результаты по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами с делецией в 19 экзоне (del19ex) – 8,8 против 11,3 месяцев соответственно [9]. 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 конкретной 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 метаанализа 5 клинических исследований, посвященных данной тематике, добавление химиотерапии достоверно увеличивает медиану ВВП у пациентов, рак легкого которых несет мутацию L858R в 21 экзоне и делает ее сопоставимой с результатами при мутации 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 [10].

Сочетание химиотерапевтического и таргетного видов терапии кажутся максимально привлекательными для категории пациентов, имеющих в опухоли 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.

### **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 работы**

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 развитие токсичности III-IV степени, не снизило частоту выявления

мутации резистентности T790M в гене EGFR и эффективность последующих линий терапии. Результаты работы внедрены 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» Минздрава России (акт о внедрении результатов от 29.01.2025 года).

### **Методология и методы исследования**

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе результатов лечения пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне, получающих/получавших комбинированную химио-таргетную терапию и пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне, получавших монотерапию ИТК в I линии терапии. Всего в исследование было включено 45 пациентов (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 (Ростов-на-Дону). 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).

Для определения необходимого объема выборки нами была рассчитана статистическая гипотеза. По имеющимся данным однолетняя ВП при применении монотерапии ИТК у пациентов, имеющих НМРЛ, несущий мутацию в гене EGFR в 21 экзоне составляет 40 %.

Предполагается, что интеграция курсов химиотерапии в режим лечения позволит увеличить этот показатель до 80%. Формула расчета размера выборки при сравнении двух частот представлена ниже.

$$n = \frac{(A + B)^2 \times (p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$$

Таким образом, для получения статистически значимого результата нам необходимо включить не менее 21 человека в каждую группу.

### **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 ВБП 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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в диссертационной работе выводы являются результатом проведенного оригинального научного исследования.

Статистический анализ, достаточный объем выборки и периода наблюдения свидетельствуют о достоверности полученных результатов и сформулированных выводов (акт о проверке первичной документации от 29.01.2025 года). Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с

использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

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 отдела лекарственного лечения, отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга, отделения торакальной онкологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты исследования представлены в 2 научных статьях, опубликованных в перечне рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

### **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология НМРЛ

Рак легкого представляет собой собирательную группу злокачественных новообразований, исходящих из эпителия бронхов и альвеол. В структуре онкопатологий рак легкого занимает первое место по заболеваемости и смертности в мире. Всего на 2022 год зарегистрировано 2,5 миллионов новых случаев данного заболевания в мире, а погибло 1,2 миллиона человек [1]. В Российской Федерации по данным на 2023 год рак легкого занимает второе место по заболеваемости и первое место по смертности [11]. Таким образом, рак легкого – это заболевание повышенной социальной значимости, а разработка новых стратегий терапии является важной и ответственной задачей профильных специалистов. Чаще всего рак легкого представлен немелкоклеточными гистологическими вариантами, из которых одним из самых распространенных является аденокарцинома. От 10 до 50% аденокарцином в зависимости от этнической принадлежности пациента имеют мутации в гене EGFR [4-7].

Основными вариантами мутаций EGFR, встречающимися у пациентов с НМРЛ, являются del19ex и мутация L858R в 21 экзоне. Они составляют более 80% от всех обнаруживаемых драйверных изменений в гене EGFR и считаются чувствительными к ИТК. Но, несмотря на то, что обе эти мутации лечатся как единая болезнь, мутация L858R при подгрупповом анализе многих исследований показывает худший ответ и отдаленные результаты при использовании таргетной терапии по сравнению с мутацией del19ex [12].

### 1.2. Молекулярно-генетические особенности мутации L858R

Причина различного ответа этих двух мутаций на проводимую терапию кроется в их биологических особенностях. Обе мутации дестабилизируют

неактивную конформацию EGFR. Это приводит к повышенной димеризации рецептора и, как следствие, возрастает активность киназы по сравнению с белком EGFR дикого типа. Однако стабильность активной формы различается между этими двумя мутациями:  $\alpha$ C-спираль del19ex имеет внутреннюю конформацию с ограниченными возможностями движения, что делает ее более стабильной в активной форме. В то время как наличие мутации L858R приводит к замене лейцина на положительно заряженный аргинин, что нарушает гидрофобные связи, вызывая нестабильность неактивной формы. Следовательно, мутантный белок EGFR L858R легче принимает активную конформацию, чем неактивную, но, в отличие от мутантного белка del19ex, не обладает способностью ее стабильно сохранять. Поскольку ИТК EGFR связываются с киназным доменом, только когда он находится в активной конформации, то мутации, стабилизирующие EGFR в таком состоянии, повышают чувствительность к ИТК. Исходя из этого, наличие мутации del19ex облегчает связывание с ИТК, что способствует лучшему ответу на лечение, в то время как мутация L858R эту способность снижает, являясь причиной, как правило, более худших результатов терапии [13-15].

Таким образом, поиск альтернативных лекарственных стратегий для пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R является актуальной нерешенной проблемой. Одним из вариантов подобной стратегии является интеграция химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов.

### 1.3. Токсичность ИТК

Хотя и существуют некоторые сходства, свойства безопасности различных ИТК EGFR не одинаковы. Поскольку EGFR играет важную роль в поддержании эпителия, прием ИТК может нарушать миграцию, рост и экспрессию хемокинов кератиноцитов, что приводит к рекрутированию воспалительных клеток и повреждению кожи.

Кожная токсичность является наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с терапией анти-EGFR. Существуют разнообразные дерматологические симптомы: от сыпи, угревого дерматита, воспаления слизистых оболочек, язв и трещин кожи до развития потенциально смертельных состояний. В предрегистрационных клинических исследованиях сообщалось, что частота кожных реакций любой степени тяжести всех типов составляет 90% для афатиниба, 85% для эрлотиниба, 47% для gefитиниба и 34-58% для осимертиниба [16-18].

По результатам некоторых клинических исследований, паронихия наиболее часто встречается на фоне приема афатиниба (33-57%) и осимертиниба (~25%), но не является распространенным побочным эффектом эрлотиниба (~4%) и gefитиниба (3-14%) [19-21]. Большинство случаев паронихии, связанной с терапией ИТК, являются легкими, но в клинических исследованиях препарата афатиниб паронихия, связанная с лечением, привела к снижению дозы у 14% пациентов [22].

Во время терапии ИТК часто наблюдается поражение пищеварительного тракта: стоматит, тошнота, рвота и снижение аппетита, а также диарея, которая является наиболее частым явлением из всех вышеперечисленных. Диарея при применении ИТК носит секреторный характер и связана с избыточной секрецией хлоридов [23, 24].

Частота диареи при применении ИТК варьировала в разных исследованиях. При этом предполагаемая частота составляет 65-96% для афатиниба, 54-62% для эрлотиниба, 58% для осимертиниба и 29% для gefитиниба [25].

Также описаны единичные случаи развития кишечной непроходимости на фоне лечения эрлотинибом и gefитинибом [26].

Гепатотоксичность является одной из серьезных проблем безопасности ИТК EGFR в клинической практике, связанных с этим классом препаратов. По данным объединенного анализа, частота гепатотоксичности значительно выше в группе

гефитиниба, чем в группе эрлотиниба 18% против 5,4% (OR 3,71, [95% ДИ 2,12; 6,49],  $p < 0.0001$ ) [27].

В исследовании LUX-Lung 7 частота повышения уровня АЛТ/АСТ  $\geq 3$  степени выше на фоне приема гефитиниба по сравнению с афатинибом (8,2/2,5 против 0/0%) [25]. В исследовании с участием 411 пациентов, получавших осимертиниб, повышение уровня ферментов печени наблюдалось у 12,2% пациентов (АЛТ и АСТ) [28].

Гефитиниб и эрлотиниб несмотря на то, что имеют схожую структуру, различаются заместителями, присоединенными к хиναзолиновому и анилиновому кольцу. Различная гепатотоксичность может быть вызвана незначительными различиями в химической структуре этих соединений.

С другой стороны, фермент CYP3A4 играет важную роль в метаболизме гефитиниба и эрлотиниба, тогда как CYP2D6 обеспечивает значительный альтернативный путь элиминации гефитиниба [29]. Снижение активности CYP2D6 может, по крайней мере, частично объяснять гепатотоксичность, вызванную гефитинибом [30].

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) определяется как неспецифические симптомы, включая лихорадку, кашель, одышку и гипоксемию и считается наиболее серьезным и фатальным нежелательным явлением при лечении ИТК EGFR.

Одним из механизмов развития ИЗЛ является способность препаратов анти-EGFR замедлять процессы заживления повреждений легких [31]. В одном из исследований в качестве возможной причины развития ИЗЛ была указана аллергическая реакция на ИТК EGFR [32].

Редкой, но потенциально летальной (до 10%) на фоне приема ИТК EGFR является реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Клинические особенности DRESS атипичны и разнообразны, включая кожную сыпь, лихорадку, гематологические нарушения, лимфаденопатию и повреждение внутренних органов.

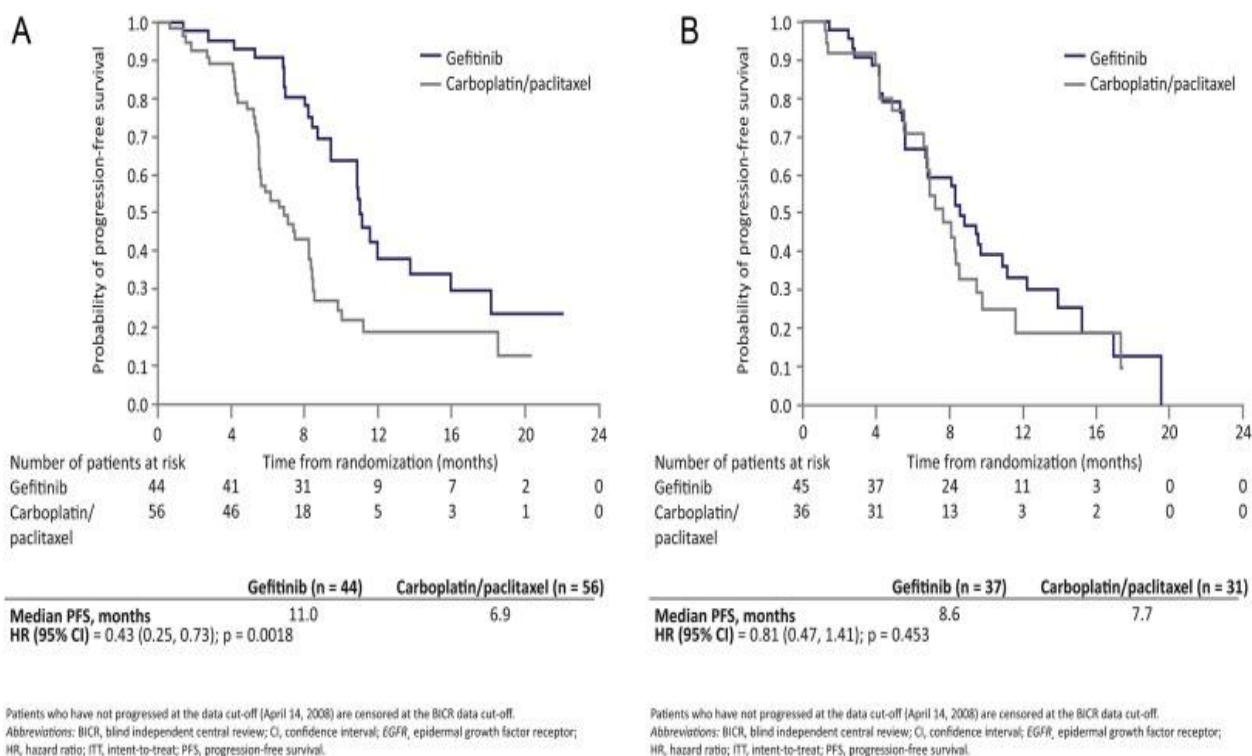
Разнообразие клинических проявлений синдрома усложняет определение реальной его встречаемости у пациентов, принимающих ИТК EGFR, тем не менее, даже теоретическая возможность его развития, требует особой настороженности от клиницистов при выявлении одновременно нескольких нежелательных явлений на фоне приеме препарата сразу [33-37].

#### **1.4. Мутация L858R и монотерапия ИТК первого поколения**

Драматичная история неудовлетворительных результатов лечения пациентов, имеющих опухоль с активирующей мутацией L858R, началась чуть меньше 20 лет назад.

В исследовании IPASS оценивали эффективность приема gefitiniba в монорежиме по сравнению со стандартной химиотерапией комбинацией паклитаксела и карбоплатина в первой линии у пациентов с НМРЛ, имеющих мутацию EGFR. Согласно данным результатов исследования, подтвердилось значимое превосходство gefitiniba по показателю медианы ВВП над платиносодержащим дуплетом в общей популяции, однако при подгрупповом анализе все оказалось не так очевидно.

Пациенты с мутацией del19ex имели медиану ВВП 11,0 месяцев при использовании gefitiniba в монорежиме против 6,9 месяцев в группе, получавших химиотерапию ( $n = 100$ ; HR 0,43 [95% ДИ 0,25; 0,73],  $p = 0,0018$ ), но при мутации L858R данные результаты скромнее: 8,6 месяцев против 7,7 месяцев соответственно ( $n = 81$ ; HR 0,81 [95% ДИ 0,47; 1,41],  $p = 0,453$ ), таким образом никакого статистически значимого выигрыша в медиане ВВП при использовании таргетного препарата добиться для данной группы пациентов не удалось (Рисунок 1).



А – для пациентов с делецией в 19 экзоне,  
 В – для пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне

### Рисунок 1 – Кривые ВВП [38]

Частота объективного ответа (ЧОО) при применении gefitiniba была выше, чем на фоне химиотерапии без учета вариантов мутации (84,8% против 43,2%; OR 7,23 [95% ДИ 3,19; 16,37] для мутации del19ex), однако при мутации L858R повышение ЧОО также не достигло статистической значимости по сравнению с химиотерапией (60,9% против 53,2%; OR 1,41 [95% ДИ 0,65; 3,05]). Увеличение медианы ОВ не было статистически значимым у всех пациентов независимо от варианта мутации и метода лечения (18,8 месяцев для gefitiniba против 17,4 месяцев для карбоплатина и паклитаксела) [38-40].

Эрлотиниб, другой ИТК первого поколения, показал сходную с gefitinibом эффективность. Для ее сравнения в первой линии с 2013 года по 2016 год было проведено наблюдательное исследование. В зависимости от принимаемого таргетного препарата 71 пациент был распределен на две группы. При анализе данных статистически достоверных различий эффективности между

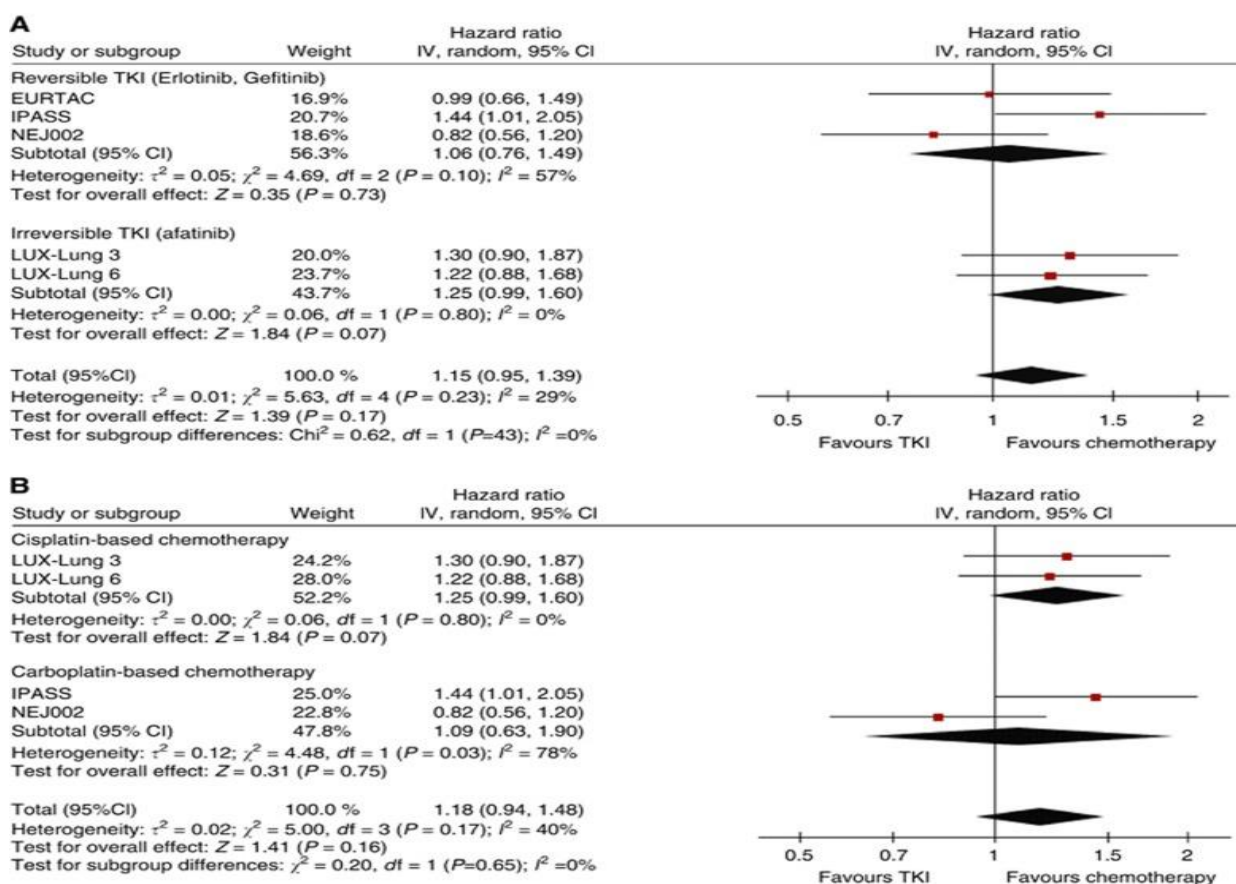
данными двумя препаратами обнаружено не было, однако, gefitinib обладал более приемлемым профилем токсичности [41-43].

### 1.5. Мутация L858R и монотерапия афатинибом

Одним из ингибиторов второго поколения является афатиниб. Афатиниб ковалентно связывается с EGFR, HER2 и ErbB4. Такое ковалентное связывание необратимо ингибирует тирозинкиназную активность этих рецепторов, что приводит к снижению ауто- и трансфосфорилирования внутри димеров ErbB и ингибированию важных этапов передачи сигнала всех членов семейства рецепторов ErbB. Другой член семейства ErbB- ErbB3, лишен внутренней киназной активности, но образует активные гетеродимеры с другими членами семейства, особенно с HER2. Афатиниб эффективно подавляет передачу сигналов всех гетеродимеров семейства ErbB, включая HER2/ErbB3. Необратимое ингибирование множественных рецепторов семейства ErbB афатинибом приводит к более мощному и продолжительному подавлению киназной активности рецептора по сравнению с обратимыми ИТК первого поколения [44-47].

Афатиниб был одобрен FDA в качестве терапии первой линии на основании результатов двух клинических исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 [48]. В первом исследовании участвовало 345 пациентов, и эффективность афатиниба сравнивалась с комбинацией пеметрекседа и цисплатина. Лечение афатинибом привело к улучшению медианы ВВП по сравнению с химиотерапией: 11,1 месяцев против 6,9 месяцев (HR 0,58 [95% ДИ 0,43; 0,78],  $p = 0,001$ ). В исследование 3 фазы LUX-Lung 6 было набрано 364 пациента азиатской расы, а в качестве химиотерапевтической схемы сравнения использовалась комбинация гемцитабина и цисплатина. Полученные результаты были схожи: медиана ВВП 11 месяцев против 5,6 месяцев соответственно [49-51]. Но, несмотря на улучшение ВВП, анализ общей выживаемости в обоих исследованиях не показал значительного улучшения ОВ при применении афатиниба по сравнению с химиотерапией

(комбинация LUX-Lung 3/6: 25,8 против 24,5 месяцев, HR 0,91 [95% ДИ 0,75; 1,11],  $p=0,37$ ). Однако анализ подгрупп продемонстрировал, что афатиниб пролонгировал общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с НМРЛ, имеющим del19ex нарушение, как в LUX-Lung 3 (33,3 месяца против 21,1 месяцев, HR 0,54 [95% ДИ 0,36; 0,79],  $p = 0,0015$ ), так и LUX-Lung 6 (31,4 месяца против 18,4 месяцев, HR 0,64 [95% ДИ, 0,44; 0,94],  $p = 0,023$ ). Таким образом, хотя афатиниб и показал свое превосходство над химиотерапией у пациентов с чувствительными мутациями в гене EGFR, разница в клиническом течении заболевания в зависимости от конкретного типа мутации стала более очевидна, а увеличения общей выживаемости при наличии в опухоли нарушения L858R в 21 экзоне так и не удалось добиться, что наглядно видно на рисунках 2 и 3 [8, 49-51].

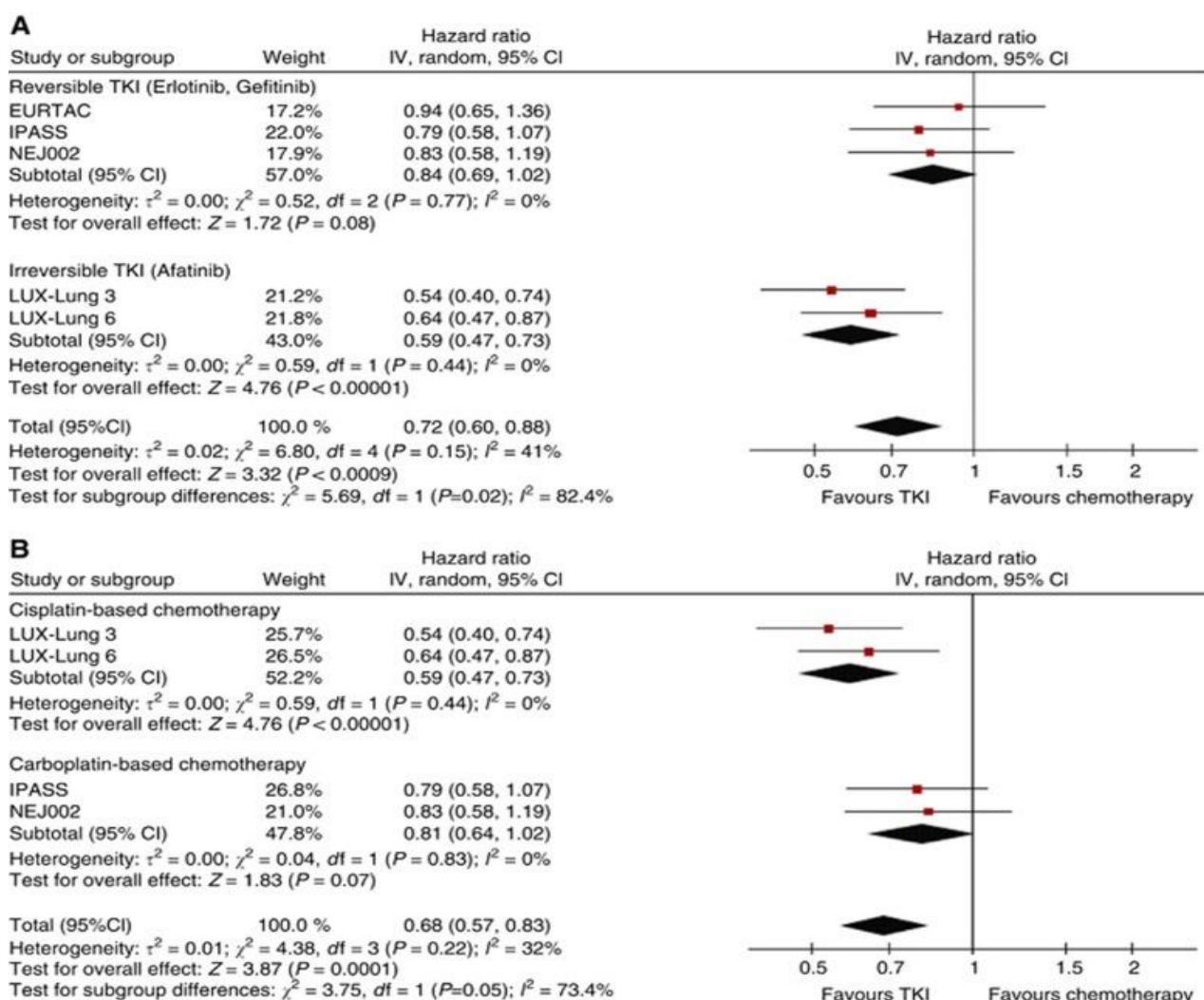


A – на терапии ИТК первого и второго поколения,

B – на платиносодержащей химиотерапии

**Рисунок 2** – Анализ ОВ при мутации L858R в 21 экзоне [8]

На данных рисунках представлены графики forest plot метаанализа исследований применения ИТК первого и второго поколения у пациентов, опухоль которых имеет мутацию L858R или del19ex соответственно. Для сравнения с информацией, представленной на рисунке 2, предоставлен рисунок 3 по ОВ того же мета-анализа для пациентов, опухоли которых имеют del19ex, которые, по-видимому, все-таки имеют преимущества при назначении афатиниба в первую линию по сравнению с ИТК первого поколения [8, 46, 49-51].



A – на терапии ИТК первого и второго поколения,

B – на платиносодержащей химиотерапии

**Рисунок 3** – Анализ ОВ при мутации del19ex [8]

В исследовании LUX-Lung 7 проводилось прямое сравнение афатиниба с гефитинибом в первой линии, и оно не показало значимого увеличения ОВ (медиана ОВ 27,9 против 24,5 месяцев; HR 0,86 [95% ДИ, 0,66; 1,12],  $p = 0,258$ ) [52].

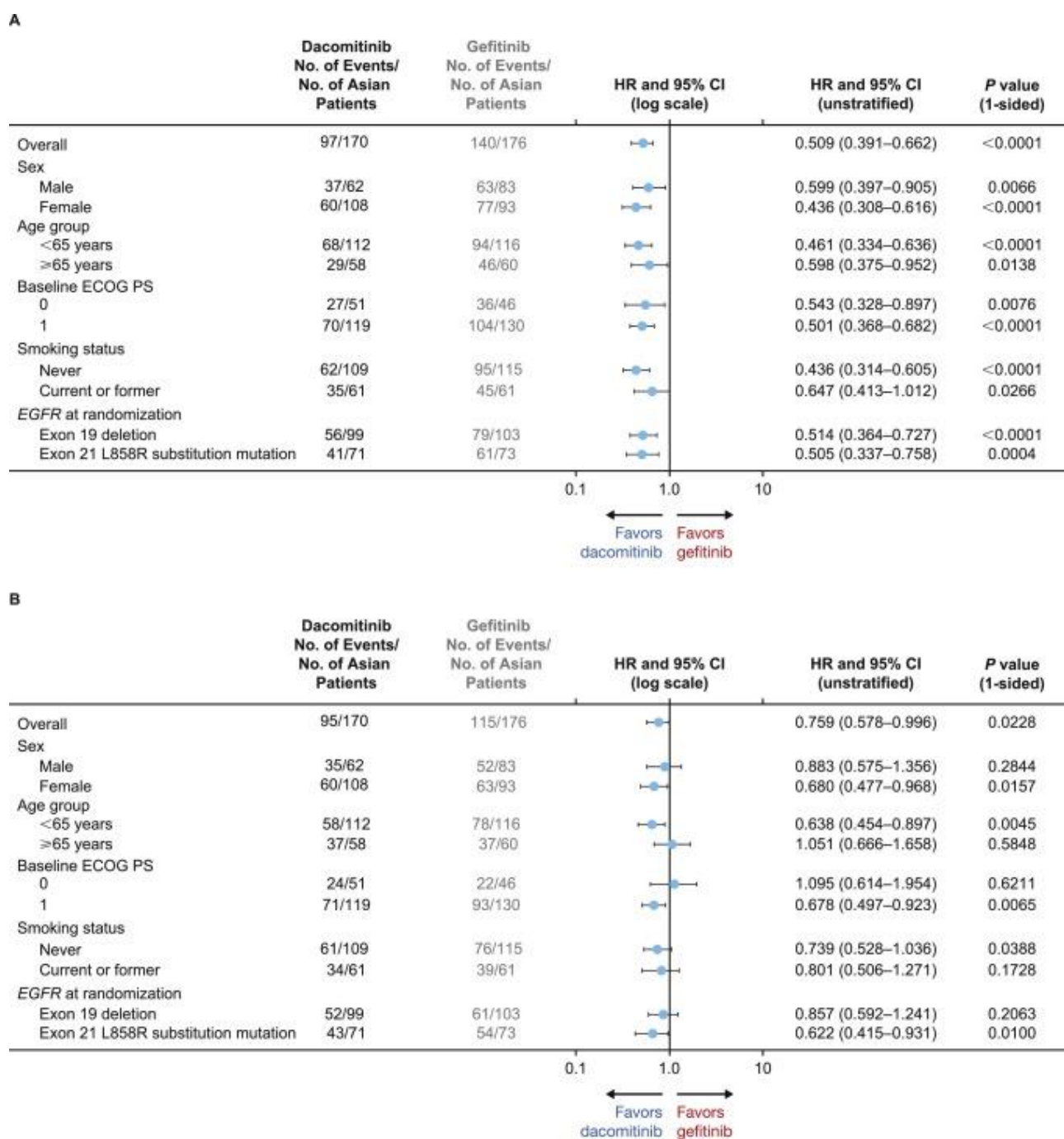
### 1.6. Мутация L858R и монотерапия дакомитинибом

В представленном выше мета-анализе действительно не наблюдается никаких преимуществ для пациентов с мутацией L858R при лечении ИТК второго поколения афатинибом по сравнению с терапией ИТК первого, но афатиниб не единственный ингибитор тирозинкиназы второго поколения. В данный анализ не было включено ни одного исследования препарата дакомитиниб, а тем не менее он заслуживает особенного внимания.

Дакомитиниб необратимо ингибирует EGFR, HER2 и HER4 и блокирует передачу сигналов через все гомодимеры и гетеродимеры ErbB. В доклинических исследованиях сообщалось, что дакомитиниб ингибирует передачу сигналов EGFR в опухолях, несущих несколько различных мутаций EGFR, включая T790M [53].

В исследовании ARCHER 1050 сравнивалась эффективность дакомитиниба и гефитиниба в первой линии терапии. По результатам исследования ВВП в общей популяции была значительно выше при использовании дакомитиниба: 16,5 месяцев [95 % ДИ: 12,9-18,4] против 9,3 месяцев [95 % ДИ: 9,2-11,0] соответственно, при этом HR пациентов с мутацией del19ex составил 0,514 ([95 % ДИ: 0,364; 0,727]; 1-sided  $p < 0.0001$ ), а для пациентов с мутацией L858R 0,505 ([95 % ДИ: 0,337; 0,758]; 1-sided  $p = 0.0004$ ). Кроме того, наблюдалось выраженное снижение частоты возникновения симптомных внутримозговых метастазов с 4% на гефитинибе до 0,6% при терапии дакомитинибом. Но самые обнадеживающие результаты были получены в данных по ОВ, которые впервые показали статистически значимое увеличение продолжительности жизни при

мутации L858R: 36,5 месяцев HR 0,622 ([95 % ДИ: 0,415; 0,931]; [95 % ДИ: 25,9–47,7]) против 25,6 месяцев [95 % ДИ: 20,9–31,6] (Рисунок 4) [54-57].



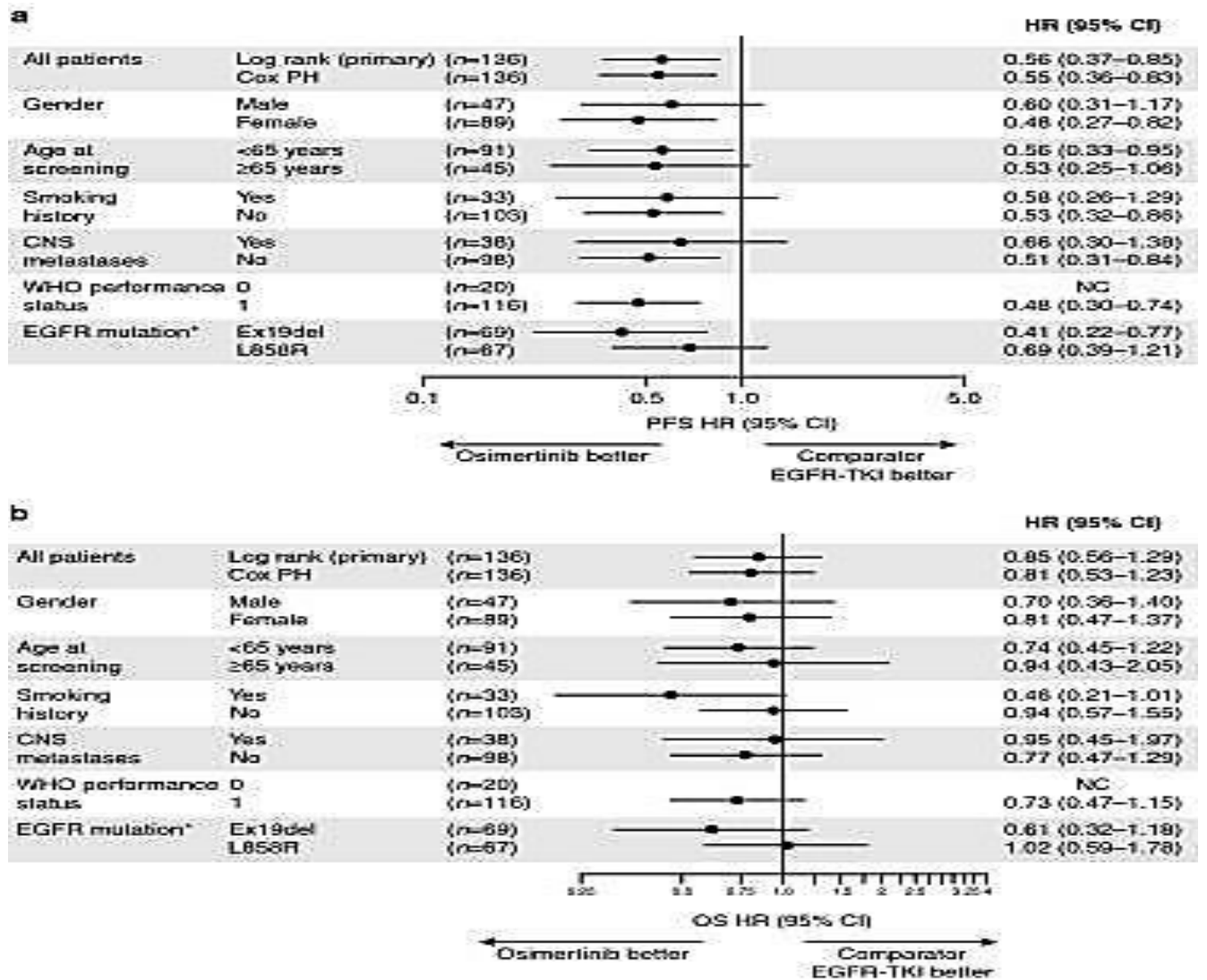
A – ВП, B – ОВ

**Рисунок 4** – ВП и ОВ у пациентов, имеющих НМРЛ с чувствительными мутациями EGFR (делеция в 19 экзоне, мутация L858R в 21 экзоне) [54]

### 1.7. Мутация L858R и монотерапия осимертинибом

Осимертиниб изначально был разработан для воздействия на резистентную мутацию T790M, которая представляет собой наиболее распространенный механизм приобретенной резистентности к ИТК первого и второго поколения. Осимертиниб необратимо связывается с цистеином-797, расположенным в сайте связывания аденозинтрифосфата (АТФ) в ТК-домене EGFR, сохраняя при этом форму рецептора дикого типа. Более того, осимертиниб был разработан с возможностью проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поскольку gefitinib, erlotinib и afatinib обладают неблагоприятными физико-химическими свойствами для достижения эффективного воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) [58-60].

Исследование FLAURA сравнило эффективность осимертиниба и ИТК первого поколения в первой линии и показало фантастическое преимущество осимертиниба в общей популяции [61]. Осимертиниб статистически достоверно увеличил ВВП у всех пациентов независимо от типа мутации, но анализ ОВ не показал значимого преимущества осимертиниба для пациентов с мутацией L858R по сравнению с ИТК первого поколения (Рисунок 5) [62-66].



A – ВП, B – ОВ

**Рисунок 5** – ВП и ОВ у пациентов, имеющих НМРЛ с чувствительными мутациями EGFR [65]

Японское многоцентровое когортное исследование CJLSG1903 сравнивало эффективность осимертиниба и афатиниба в первой линии EGFR-мутированного немелкоклеточного рака легкого. Всего было проанализировано 554 пациента, из которых 326 пациентов получали осимертиниб и 224 пациента афатиниб. Скорректированный показатель медианы ОВ имел преимущество в группе афатиниба со значительной разницей 36,2 месяца (95% ДИ 30,6 - 55,3) в группе афатиниба против 25,1 месяца (95% ДИ не оценен) в группе осимертиниба ( $p = 0,018$ ). Анализ подгрупп с оценкой склонности показал, что пациенты с L858R и без метастазов в головной мозг имели более высокую выживаемость на фоне

приема афатиниба по сравнению с осимертинибом ( $p < 0,001$ ), тем не менее при наличии метастатического поражения ЦНС результаты лечения осимертинибом были значительно лучше. Таким образом, вопрос о целесообразности применения осимертиниба в первую линию у пациентов, имеющих мутацию L858R, особенно без метастазов в ЦНС, остается открытым [67].

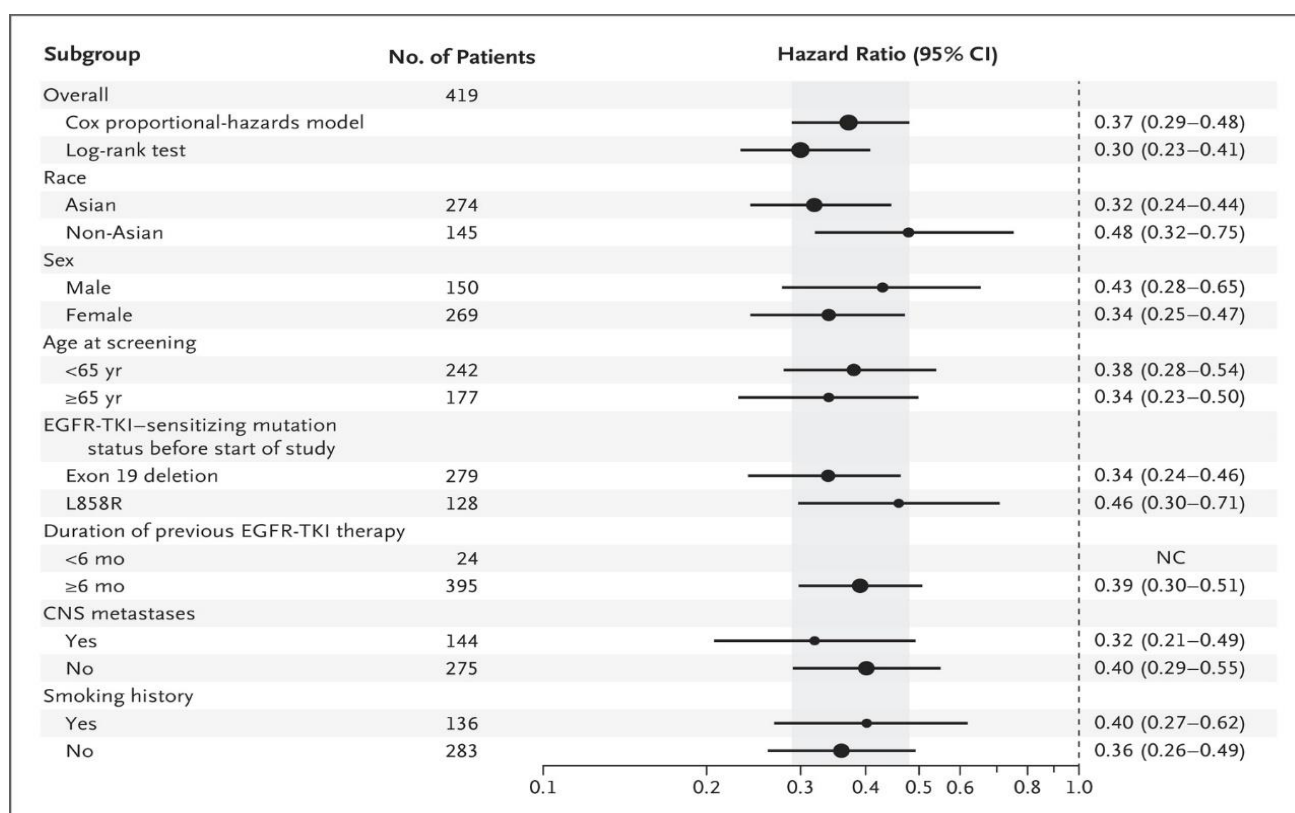
### **1.8. Мутация L858R и монотерапия аумолертинибом**

Аумолертиниб (предлагаемое международное непатентованное название; ранее альмонертиниб; HS-10296) представляет собой новый необратимый ИТК EGFR третьего поколения. Аумолертиниб продемонстрировал более высокую селективность как против сенсibiliзирующих мутаций EGFR, так и против мутации резистентности T790M с меньшим ингибированием против EGFR дикого типа, чем осимертиниб.

Рандомизированное исследование III фазы AENEAS сравнило эффективность аумолертиниба и гефитиниба в первую линию терапии. Медиана ВВП на общую популяцию пациентов составила 19,3 месяца против 9,9 месяцев соответственно, что уже на первый взгляд выше, чем у осимертиниба, хотя уверенно об этом говорить при отсутствии прямого сравнения нельзя. Для мутации L858R сохраняется характерный для ИТК первого и третьего поколения более низкий результат по сравнению с del19ex, медиана ВВП составила 13,4 месяца против 8,3 месяца в пользу аумолертиниба (HR 0,60;  $p = 0,0102$ ), тем не менее медиана ОВ еще не достигнут. Исследование проводилось в Китае, и в нем участвовали этнические китайцы, поэтому экстраполировать полученные результаты на европейскую часть населения следует с осторожностью [68].

Препарат обладает активностью против метастазов в ЦНС, а также преодолевает мутацию резистентности T790M, что было доказано в исследовании APOLLO. Медиана ВВП при применении его во второй линии терапии у пациентов, с метастатическим НМРЛ, несущим ко-мутацию L858R и T790M,

составила 10,9 месяца [69]. Для сравнения по результатам исследования AURA3 медиана ВВП при применении осимертиниба составила 10,1 месяца для общей когорты пациентов, точное значение для мутации L858R найти в доступной литературе не удалось, но учитывая данные предоставленного forest plot можно предположить, что для этой категории пациентов она еще ниже (Рисунок 6) [70]. Таким образом, аумолертиниб кажется достаточно перспективным новым агентом, а оправдает ли он ожидания клиницистов в лечении EGFR мутированного НМРЛ в целом и при мутации L858R в частности покажет время.



**Рисунок 6** – Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования в исследовании AURA3 [70]

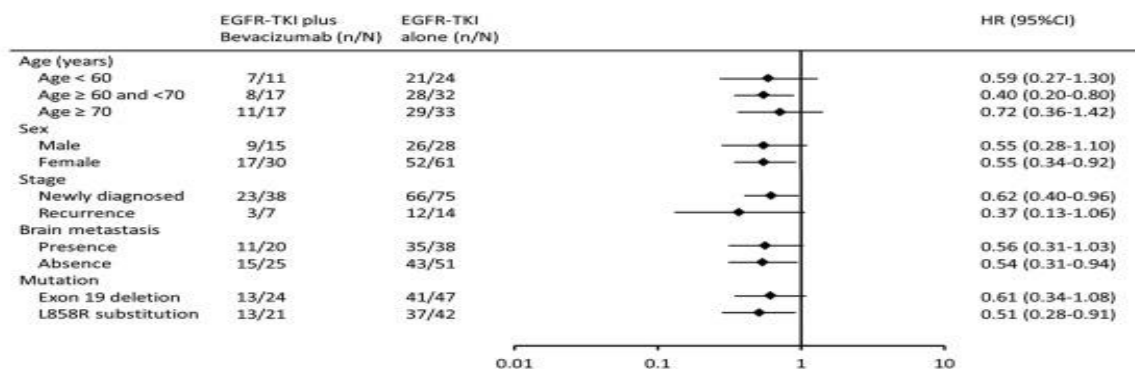
### 1.9. Мутация L858R и антиангиогенные агенты

Идея добавить лекарственный препарат другого класса к ИТК EGFR первого или второго поколения, который мог бы улучшить результаты лечения за счет синергизма действия препаратов, всегда казалась особенно привлекательной.

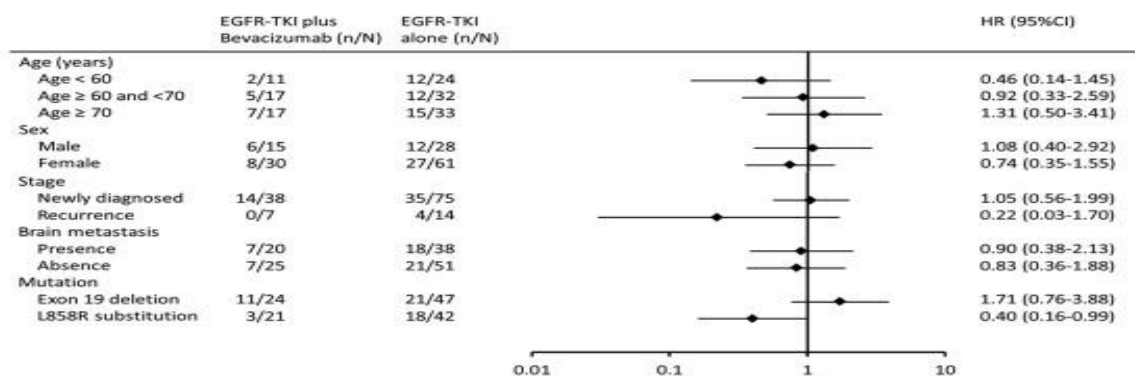
Одним из вариантов ее осуществления является добавление к ИТК тех или иных антиангиогенных агентов. Доклинические и клинические данные подтверждают, что двойная блокада EGFR и VGF/VGFR могут улучшить ВВП и контроль над заболеванием, что вероятно связано с улучшением поглощения ИТК EGFR опухолевой тканью [71-74].

В двух исследованиях JO25567 и NEJ026 была проверена эффективность комбинации эрлотиниба и бевацизумаба. Медиана ВВП составила 16,9 месяцев (95% ДИ 14,2-21,0) у пациентов группы комбинации по сравнению с 13,3 месяцами (95% ДИ 11,1–15,3) у пациентов группы монотерапии эрлотинибом (HR 0,605 [95% ДИ 0,417; 0,877]). Подгрупповой анализ NEJ026 показал, что только пациенты с мутацией L858R в 21 экзоне выигрывают от комбинации в значении ВВП, но не пациенты с del19ex. По результатам обновления данных ОВ в обоих исследованиях не было выявлено какого-либо существенного влияния добавления бевацизумаба на этот показатель. Тем не менее, если обратиться к подгрупповому анализу результатов исследования NEJ026, становится очевидным, что выигрыш в ОВ для пациентов есть, но только для тех, чья имеет мутацию L858R (Рисунок 7) [75-78].

(A)



(B)



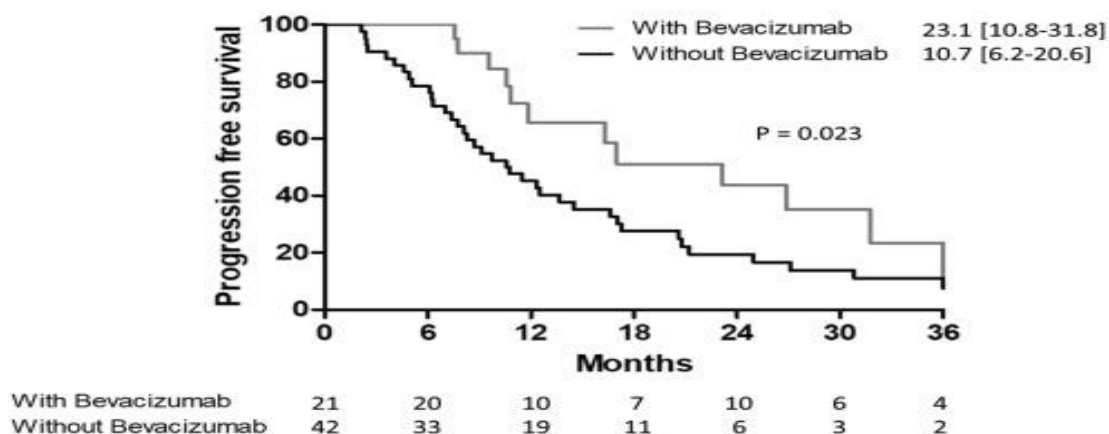
A – результаты ВВП,

B – результаты ОВ

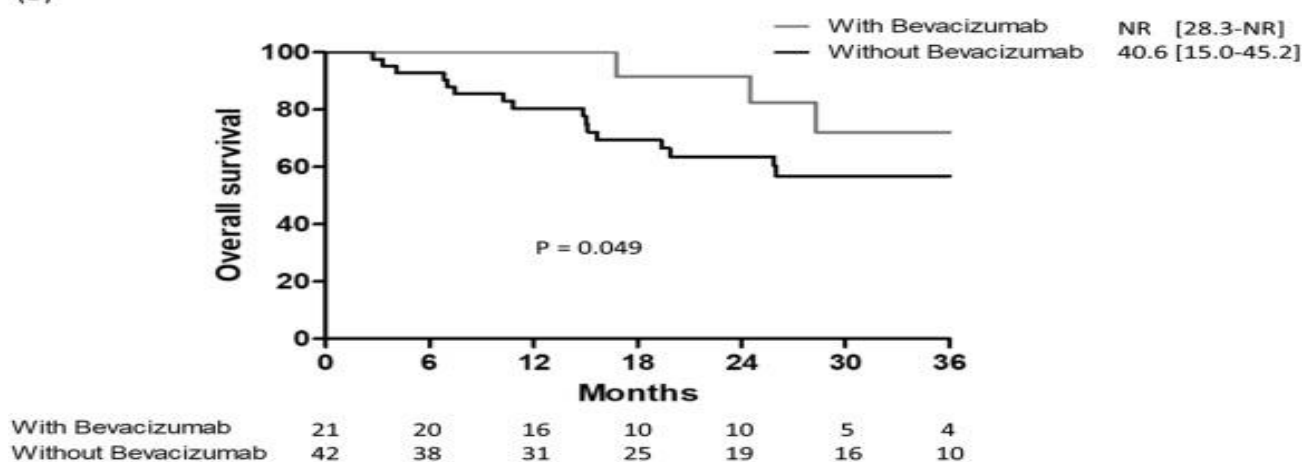
**Рисунок 7** – Результаты ВВП и ОВ исследования NEJ026 [76]

Идентичные результаты наблюдаются при анализе графика выживаемости Каплана-Майера (Рисунок 8). Данный факт еще раз подчеркивает абсолютно различную биологию этих двух мутаций и совершенно разный ответ на терапию [75-78].

(A)



(B)



A – результаты ВП,

B – результаты ОВ

**Рисунок 8** – Результаты ВП и ОВ исследования NEJ026 при мутации L858R в 21 экзоне [76]

Исследование RELAY (рамуцирумаб + эрлотиниб) и исследование ARTEMIS-STONG1509 (бевацизумаб + эрлотиниб) дали схожий результат ВП (около 17,9-19,4 месяца) в подгруппе L858R, но данные ОВ обоих исследований остаются незрелыми на сегодняшний день. Основываясь на результатах всех исследований, изучавших применение ИТК в комбинации с бевацизумабом или рамуцирумабом, можно выделить группу пациентов, которая потенциально получит максимальную пользу от назначения данного варианта терапии, а именно: это пациенты с мутацией L858R и/или имеющие метастазы в печень,

головной мозг, кости или метастатический плеврит. Добавление к монотерапии ИТК антиангиогенных агентов у этой категории пациентов повышает ВБП и ОВ до значений свойственных пациентам без данных факторов плохого прогноза [79-85].

Интересно также другое рандомизированное исследование 3 фазы Avastin in All Lines Lung (AvaALL) при НМРЛ, которое оценивало влияние лечения бевацизумабом после прогрессирования. Результаты этого исследования показали, что лечение бевацизумабом в нескольких линиях может иметь некоторые преимущества. [86] Более того, Chieh-Lung Chen et al. в своей работе «When to add anti-angiogenesis drugs to EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer patients: a real-world study from Taiwan» сделал вывод, что для пациентов с мутацией L858R добавление антиангиогенных агентов в любой линии улучшает показатели общей выживаемости [87].

### **1.10. Мутация L858R и химиотерапия**

Начальные попытки добавить химиотерапию в том или ином ее варианте к ИТК первого поколения начали предприниматься более 15 лет назад. Эффективность платиновых дулетов в комбинации с эрлотинибом или gefитинибом по сравнению с химиотерапией плюс плацебо была изучена в целом ряде клинических исследований. Некоторые из них оказались негативными, такие как TRIBUTE, TALENT, INTACT-1, INTACT-2. Важно отметить, что ни в одном из этих исследований отбор не осуществлялся на основании молекулярно-генетического статуса, таким образом, наличие мутации EGFR не являлось обязательным условием для включения. И хотя результаты не показали никаких преимуществ от добавления таргетной терапии в общей когорте пациентов, но для части из них, например некурящих и имеющих опухоль, которая по гистологическому подтипу является аденокарциномой, улучшение показателей ВБП и ОВ при комбинированной лекарственной терапии было достигнуто.

Вероятно, это связано с тем, что опухоли подобной характеристики чаще оказывались EGFR мутированными [88-96].

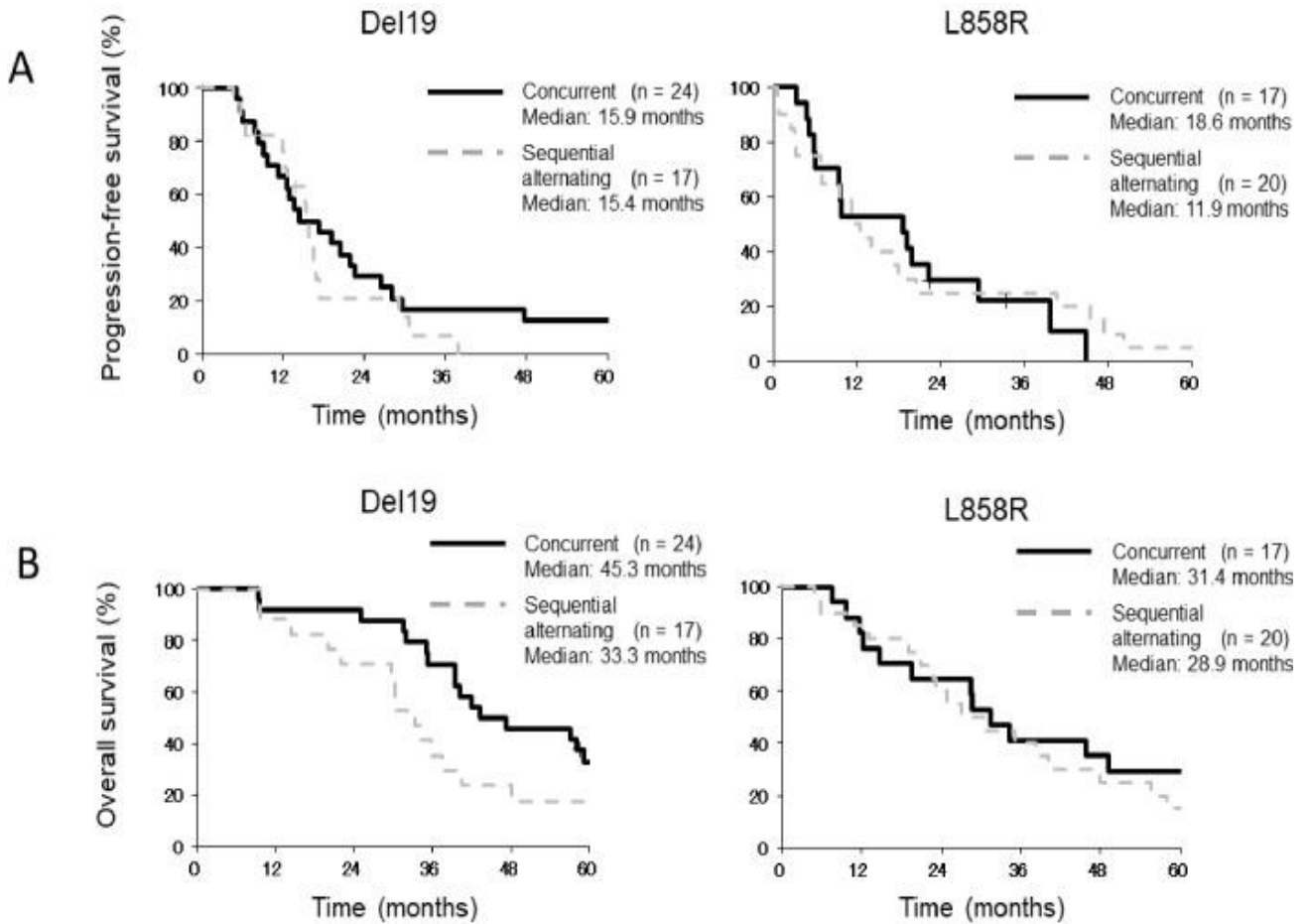
Но несмотря на не обнадеживающие результаты предыдущих исследований, в последующем появился целый ряд работ, показавших явное преимущество по результатам медианы ВВП и ОВ комбинации химиотерапии и ИТК по сравнению со стандартным подходом.

Так, в исследовании FASTACT-2 пациенты были разделены на 2 группы: первая получала гемцитабин в 1 и 8 день и карбоплатин/цисплатин в 1 день каждые 4 недели с интегрированной таргетной терапией эрлотинибом с 15 по 28 день каждого цикла. Вторая группа получала химиотерапию и плацебо. В исследование допускались пациенты независимо от статуса мутации EGFR. Ожидаемо выигрыш наблюдался только у EGFR мутированной подгруппы, медиана ВВП составила 16,8 и 6,9 месяцев по группам соответственно. Медиана ОВ в группе экспериментального лечения составила 31,8 месяца, в контрольной группе 20,6 месяцев [97, 98].

В исследовании II фазы CALGB 30406 также включались пациенты независимо от мутационного статуса, впоследствии поделенные на 2 группы, одна из которых получала платиновый дуплет с эрлотинибом, вторая эрлотиниб в монорежиме. Как и в предыдущем исследовании было достигнуто улучшение ВВП (14,1 против 17,2 месяцев) и ОВ (31,3 против 38,1 месяцев) у пациентов, имеющих EGFR- мутированный НМРЛ [99].

Исследование NEJ005 одно из первых, где наличие мутации EGFR являлось критерием включения. Первая группа пациентов получала комбинацию пеметрекседа и карбоплатина с гефитинибом конкурентно, а вторая изначально получала пеметрексед и карбоплатин с последующим переходом на гефитиниб в качестве поддерживающей терапии. Уровень объективного ответа был схожим в обеих группах, но конкурентный вариант лечения повысил медианы ВВП и ОВ (18,3 против 15,3 месяцев ( $p=0,13$ ) и 41,9 против 30,7 месяца ( $p=0,036$ )).

соответственно). На рисунке 9 представлены результаты исследования в зависимости от варианта мутации.



A – ВП, B – ОВ

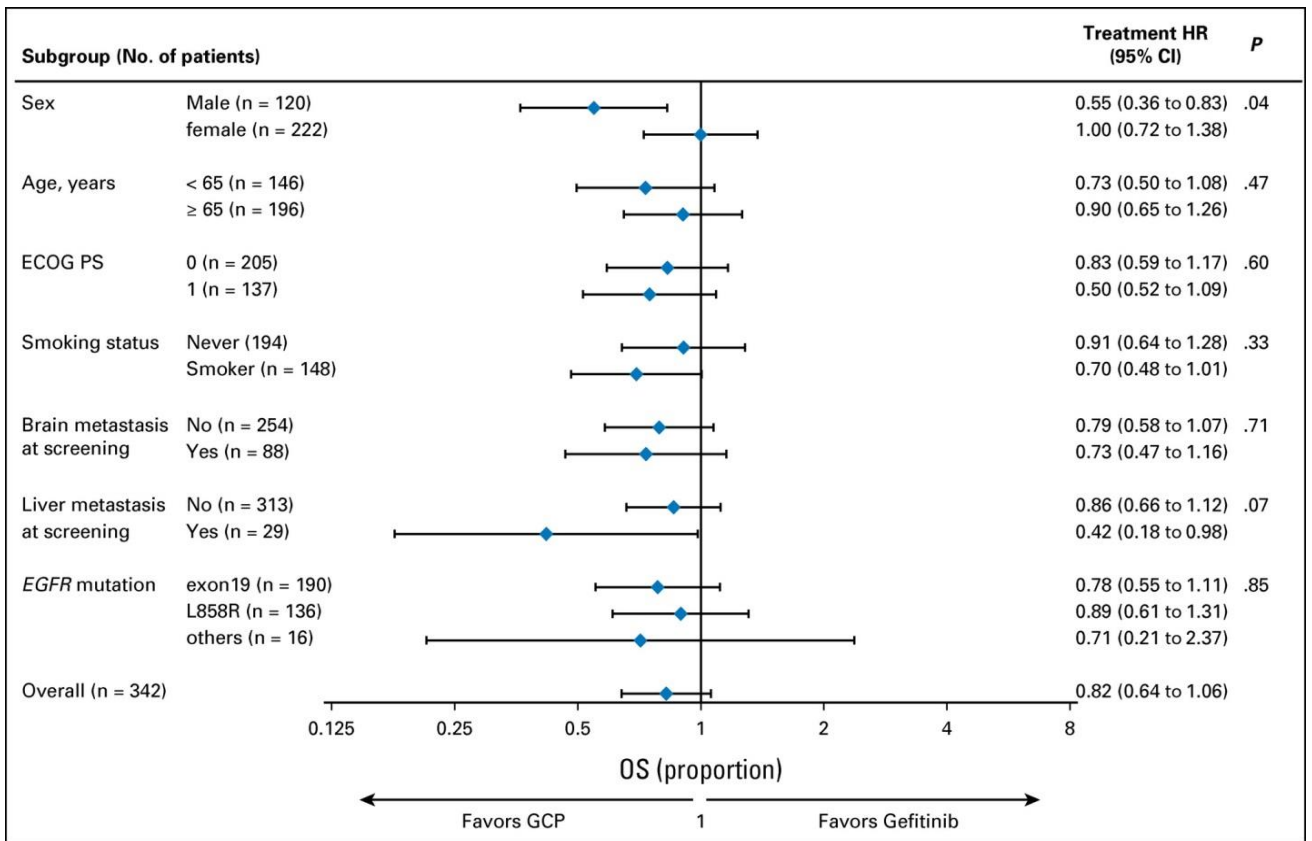
**Рисунок 9** – Кривая Каплана-Майера выживаемости пациентов с Del19ex и мутацией L858R в 21 экзоне в исследовании NEJ005 [100]

Медиана ВП у пациентов на конкурентном варианте лечения не имеет серьезных отличий в зависимости от типа мутации. На кривых Каплана-Мейера видно, что при мутации L858R она даже несколько выше, чем при del19ex. Также заметно, что медиана ВП у пациентов, опухоль которых имеет del19ex, почти одинаковая, независимо от подхода к лечению, но медиана ОВ при этом имеет серьезные статистически значимые отличия в пользу конкурентного варианта терапии (45,3 против 33,3 месяцев).

При мутации L858R наблюдается обратное явление – очевидная разница в медиане ВВП в зависимости от варианта лечения (18,6 против 11,9 месяцев) в пользу конкурентного, при достаточно скромном выигрыше по результатам медианы ОВ (31,4 против 28,9 месяцев). Данные о лечении после прогрессирования предоставлены без стратификации пациентов по типу мутации, поэтому сказать какое именно лечение в процентном соотношении потом получали пациенты с мутацией L858R не представляется возможным, также как и определить могла ли предшествующая терапия оказать негативное влияние на чувствительность к последующим линиям.

Но анализируя имеющиеся данные, важно отметить, что конкурентное использование разных терапевтических опций в случае наличия мутации L858R в опухоли все-таки не выглядит убедительно выигрышным по сравнению с подходом чередования химиотерапевтического и таргетного агента [100, 101].

В исследовании NEJ009 также изучалась комбинация пеметрекседа и карбоплатина с гефитинибом, но у него несколько другой дизайн. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала комбинацию гефитиниба и химиотерапевтический режим, другая получала монотерапию гефитинибом. Медиана ВВП достигла 20 месяцев при комбинированном подходе (у пациентов с мутацией L858R показатель несколько ниже), что выше медианы ВВП, достигнутой в исследовании FLAURA на фоне монотерапии осимертинибом. Как видно из подгруппового анализа, данный терапевтический подход также имеет тенденцию к снижению риска смерти у пациентов, несущих мутацию L858R, хотя и не повышает ОВ статистически значимо. Результаты представлены на рисунке 10 [102, 103].



**Рисунок 10** – Результаты подгруппового анализа исследования NEJ009 [103]

Другой подход к комбинированной терапии был продемонстрирован в одном из японских исследований II фазы. Экспериментальная группа пациентов получала gefitinib с 1 по 56 день, затем после двухнедельного перерыва были назначены три цикла комбинированной химиотерапии цисплатином в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> и доцетакселом в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в дни 71, 92 и 113. После трех курсов химиотерапии возобновлялась терапия gefitinibом до прогрессирования. В качестве первичной конечной точки была выбрана двухлетняя выживаемость без прогрессирования. В исследовании было проанализировано 33 пациента, из которых 12 достигли двухлетней ВБП, 1-, 2-, 3- и 5-летние показатели составили 67,0%, 40,2%, 36,9% и 22,0% соответственно, а медиана ВБП 19,5 месяцев.

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости составили 90,6%, 71,9%, 64,8% и 36,5% соответственно, а медиана ОВ составила 48,0 месяцев. Таким образом, результат исследования положительный, но отсутствие

подгруппового анализа требует более детального изучения данного подхода для пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне [104, 105].

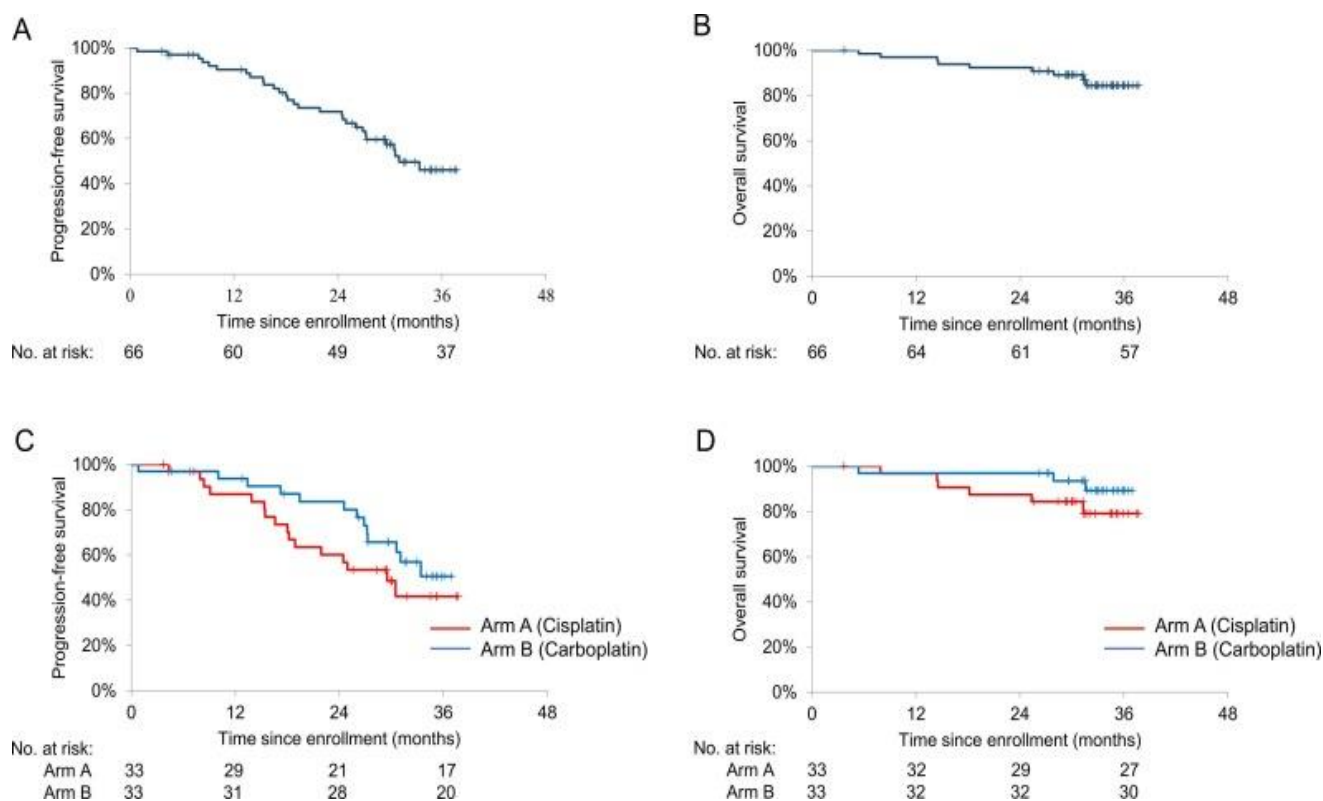
На конференции ASCO 2023 года были представлены результаты исследования AGAIN, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гефитинибом (250 человек) или осимертинибом (97 человек) с эффективностью интегрированной химиотерапии в лечение данными ИТК (251 и 96 человек соответственно). Дизайн исследования был построен таким образом, что экспериментальная группа получала терапию ИТК с 1 по 56 день, а затем проводилось 3 курса химиотерапии по схеме пеметрексед и карбоплатин/цисплатин. Пациенты, не имеющие прогрессирования заболевания по окончании химиотерапии, затем продолжали принимать изначальный таргетный препарат. По представленным результатам установлено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при использовании интегрированного подхода 12 (10,8-14,4) против 18 (15,6-20,4) месяцев (HR 0,762 [95% ДИ 0,628; 0,925];  $p = 0,0058$ ). При подгрупповом анализе выявлено, что для монотерапии гефитинибом и осимертинибом медиана ВБП составила 9,6 (9,6-12,0) и 20,4 (14,4-28,8) месяцев соответственно, для экспериментальной группы при использовании гефитиниба и осимертиниба 14,4 (12,0-18,0) и 25,2 (18,0-34,8) соответственно. Тем не менее частота объективного ответа (ЧОО) получилась схожей с некоторой тенденцией к увеличению при использовании только ИТК – 78% (72,0-83,3) для монотерапии ИТК и 71,6% (65,3-77,3) для ИТК с интегрированной химиотерапией.

Тем не менее, в данном исследовании увеличение медианы ВБП не перешло в увеличение ОВ. Медиана общей выживаемости составила 48 (40,8-55,2) месяцев для монотерапии ИТК и 48 (43,2-54,0) месяцев для комбинированного подхода, причем для гефитиниба в монорежиме она составила 43,2 месяца (37,2-51,6), для гефитиниба с интегрированными курсами химиотерапии 45,6 месяцев (40,8-51,6) HR 1,016 ([95% ДИ 0,774; 1,332],  $p = 0,9124$ ); а для осимертиниба не

достигнута (40,8-NE), для осимертиниба + ИТК не достигнута (NE-NE), (HR 0,835 [0,484; 1.442],  $p = 0,5154$ ) [105-108].

В 2023 году опубликованы результаты многоцентрового японского исследования фазы 2 OPAL, в котором изучалась эффективность и безопасность осимертиниба и химиотерапии на основе платины у пациентов с ранее не леченным НМРЛ, имеющим чувствительную мутацию в гене EGFR. Пациенты получали осимертиниб в дозе 80 мг один раз в день на протяжении всего времени лечения до прогрессирования или непереносимой токсичности, но были разделены на 2 группы по препарату платины. Группа А получала пеметрексед с цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, группа В с карбоплатином. Пациенты получали до четырех циклов платиносодержащих дуплетов с последующим переходом на поддерживающую терапию осимертинибом 80 мг один раз в день с пеметрекседом 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели. Первичными конечными точками были безопасность и частота объективного ответа (ЧОО), а вторичными конечными точками были частота полного ответа (CRR), уровень контроля заболевания (DCR) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Всего в период с июля 2019 г. по февраль 2020 г. было включено 67 пациентов (34 в группе А и 33 в группе В). На момент окончания сбора данных (28 февраля 2022 г.) 35 (52,2%) пациентов прекратили лечение по протоколу, в том числе 10 (14,9%) из-за нежелательных явлений. В полном наборе анализа ЧОО, CRR и DCR составляли 90,9% (95% ДИ 84,0-97,8), 3,0% (0,0-7,2) и 97,0% (92,8-100,0) соответственно. На основании обновленных данных о выживаемости (окончание сбора данных — 31 августа 2022 года, медиана времени наблюдения: 33,4 месяца) медиана ВБП составила 31,0 месяца (95% ДИ 26,8 месяцев — не достигнута), медиана общей выживаемости не была достигнута, а показатель выживаемости в течение 2 лет в 92,3% (Рисунок 11).



A – ВБП в общей популяции,

B – ОВ в общей популяции,

C – ВБП в группах A и B,

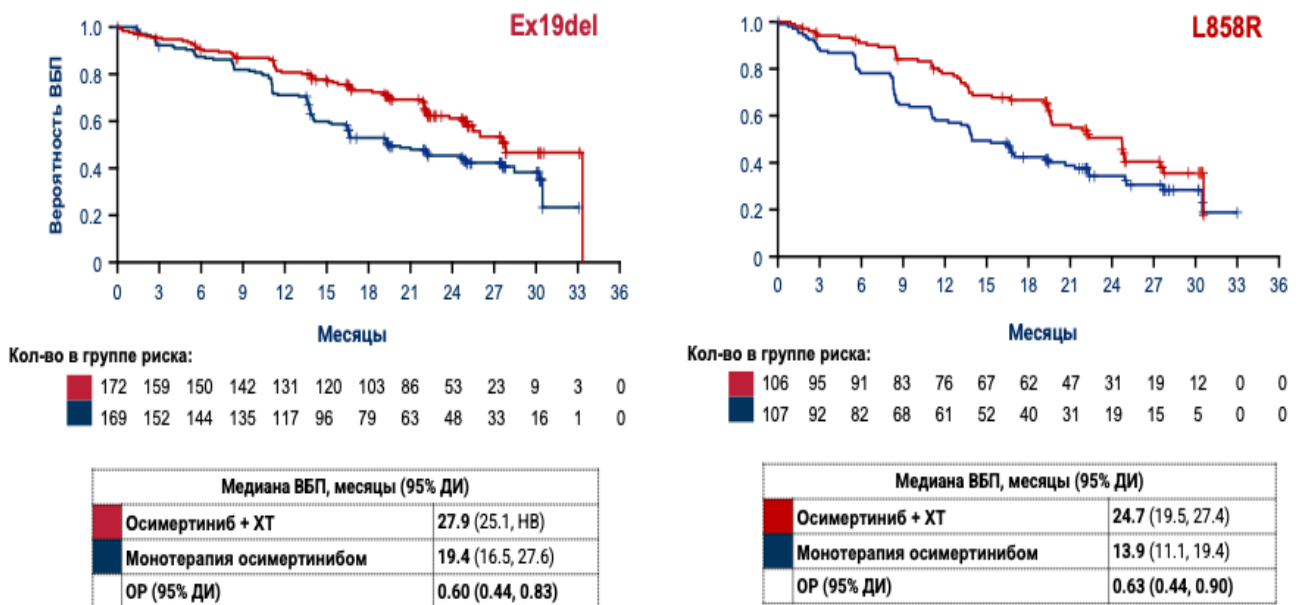
D – ОВ в группах A и B

**Рисунок 11** – Кривые выживаемости Каплана–Мейера исследования фазы 2 OPAL [109]

Для пациентов с экзоном 21 L858R ( $n = 35$ ) ЧОО, медиана ВБП и медиана ОВ составляли 85,7% (95% ДИ, 74,1-97,3), 33,4 месяца (95% ДИ, 18,9-NR) и NR (95% ДИ, NR-NR). Несмотря на крайне позитивные результаты исследования, оно имеет ряд ограничений. Во-первых, данное исследование выполнено только на японской популяции, во-вторых, на маленькой выборке пациентов, в-третьих, не имеет группы контроля, получавшей осимертиниб в монорежиме [109].

Также в 2023 году опубликованы новые предварительные результаты исследования FLAURA 2, исследования фазы 3 изучающего эффективность применения осимертиниба в комбинации с химиотерапией по сравнению с монотерапией осимертинибом. Все пациенты были распределены 1:1 на группу приема осимертиниба с комбинацией пеметрекседа и цисплатина или

карбоплатина и на группу приема осимертиниба в монорежиме. Медиана ВВП была значительно выше в группе комбинации химиотерапии с осимертинибом, чем в группе осимертиниба в монорежиме (HR 0,62; [95% ДИ 0,49; 0,79],  $p < 0,001$ ). Через 24 месяца 57% (95% ДИ 50-63) пациентов в группе осимертиниба и химиотерапии и 41% (95% ДИ 35-47) из группы осимертиниба были живы и без прогрессирования. Объективный ответ наблюдался у 83% пациентов в группе химиотерапии осимертинибом и у 76% пациентов в группе осимертиниба; медиана продолжительности ответа составила 24,0 месяца (95% ДИ 20,9-27,8) и 15,3 месяца (95% ДИ 12,7-19,4) соответственно. Медиана ВВП при делеции в 19 экзоне увеличилась с 19,4 месяцев при использовании осимертиниба в монорежиме до 27,9 месяцев, при мутации L858R в 21 экзоне с 13,9 месяцев до 24,7 месяцев. По результатам исследования очевидно, что добавление химиотерапии к таргетному лечению при наличии мутации L858R в 21 экзоне выглядит очень перспективной опцией, дающей преимущество таким пациентам более ощутимое, чем при делеции в 19 экзоне (Рисунок 12). Данные по медиане ОВ остаются незрелыми [110, 111].



**Рисунок 12** – ВВП исследования FLAURA 2 в зависимости от варианта мутации [110]

Таким образом, несмотря на распространенность мутации в гене EGFR в общей популяции пациентов, имеющих аденокарциному легкого и мутации L858R, в частности, однозначного понимания, какой подход в назначении терапии первой линии является правильным все еще нет. Очевидная склонность исследователей на данный момент считать обе чувствительные мутации в гене EGFR единой болезнью и отсутствие отдельных проспективных рандомизированных исследований для каждой из них, на примере данного литературного обзора наглядно показана некорректной, так как по результатам практически всех доступных на данный момент подгрупповых анализов исследований мутации L858R и del19ex имеют драматически разный ответ на одну и ту же проводимую терапию, разный прогноз и, вероятно, в будущем должны иметь разный подход к лечению. Исходя из этого, поиск новых рациональных подходов терапии, способных статистически значимо повысить не только медиану ВВП, но и медиану ОВ, для пациентов НМРЛ, имеющих мутацию L858R в 21 экзоне гена EGFR, является важной и актуальной задачей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн 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 прогрессирующую после лечения локальных и местно-распространенных форм с подтвержденной мутацией L858R в 21 экзоне и проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

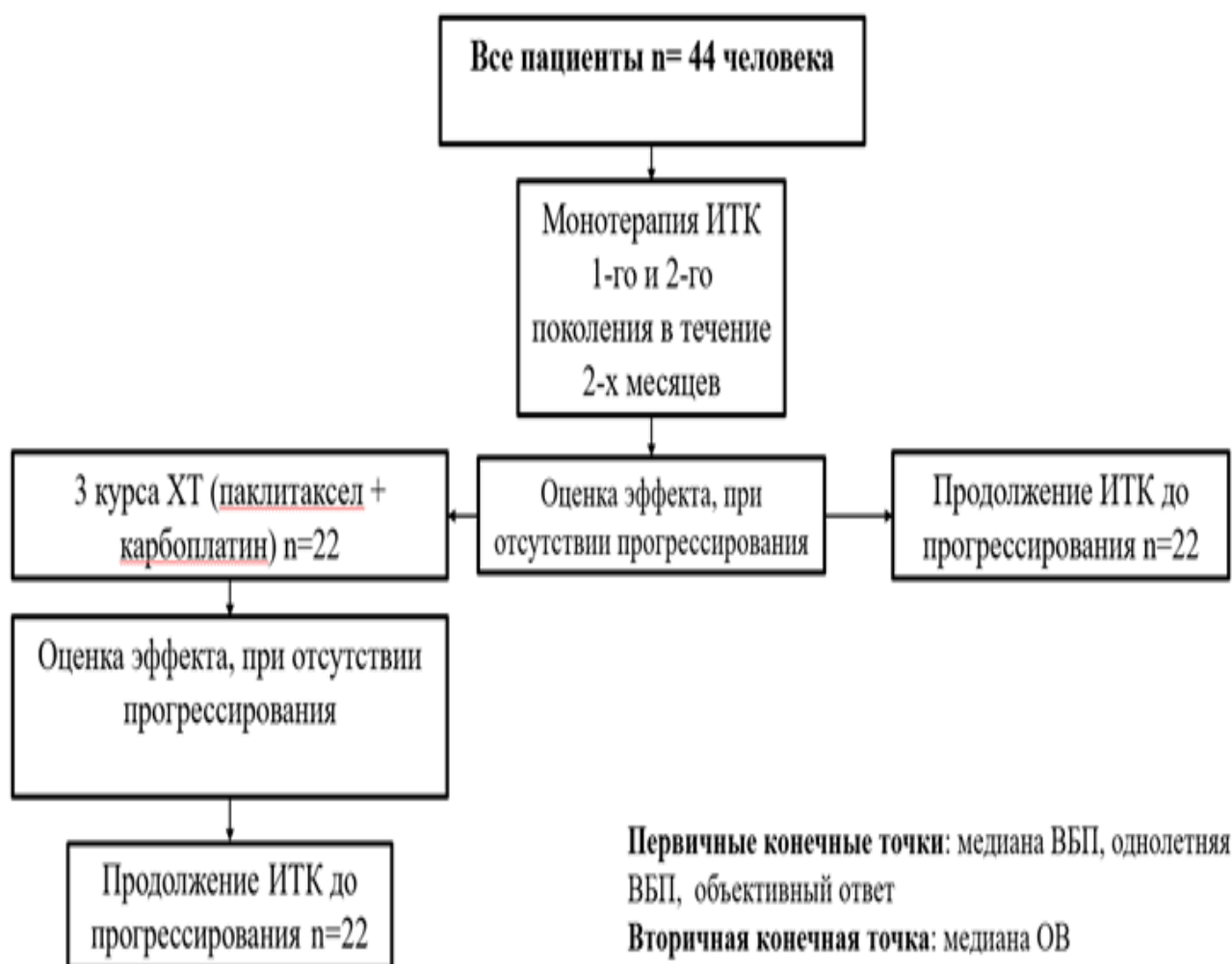
#### **Критериями включения являлись:**

- 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 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<sup>2</sup> и карбоплатин в дозе AUC5 со стандартным

интервалом в 21 день. После повторной оценки эффекта возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом (Рисунок 13).

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 13** – Дизайн исследования

## 2.2. Характеристика пациентов

Средний возраст пациентов экспериментальной группы составил 63,5 (60–70,8), контрольной группы 62,5 (58,5–70,3), из них в обеих группах 15 (68,2%) женщин и 7 (31,8%) мужчин. В экспериментальной группе 8 человек (36,4%) являлись бывшими или настоящими курильщиками, в контрольной группе этот показатель ниже – курящих на момент исследования не было, бывших курильщиков – 6 человек, что составляет 27,3% от всей группы (Таблица 1).

**Таблица 1** – Демографические данные и анамнез курения

Характеристика	Все пациенты n=44	Группа 1 (контрольная) n=22	Группа 2 (экспериментальная) n=22	р
Возраст (лет)	63 (59,5–71)	62,5 (58,5–70,3)	63,5 (60–70,8)	0,557
Пол:				>0,999
женщины	30 (68,2%)	15 (68,2%)	15 (68,2%)	
мужчины	14 (31,8%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)	
Анамнез курения:				0,645
отрицает факт курения	30 (68,2%)	16 (72,7%)	14 (63,6%)	
бывший курильщик	12 (27,3%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)	
курильщик	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	

Пациентам обеих групп были проведены схожие диагностические мероприятия до включения в исследование. Подавляющему большинству пациентов (97,7%) было выполнено КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием. Для корректного стадирования заболевания двум (9,1%) пациентам из экспериментальной и пяти (22,7%) пациентам из контрольной

группы было выполнено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с в/в контрастированием. У всех пациентов до начала терапии проведено обследование органов брюшной полости и малого таза посредством УЗИ или КТ исследования.

Однако первичная оценка внутрикраниального метастазирования была произведена только 17 (77,3%) пациентов экспериментальной группы и у 13 (59,1%) контрольной. У 50% пациентов каждой группы опухолевый материал был получен эндоскопическим методом исследования, у трех (13,6%) пациентов в экспериментальной группе и у 8 (36,4%) в контрольной с помощью трансторакальной биопсии под КТ навигацией, у одного (4,5%) пациента в экспериментальной группе морфологический диагноз был установлен после гистологического исследования удаленного хирургическим путем солитарного метастатического очага в головном мозге в связи с манифестацией заболевания выраженной неврологической симптоматикой. Всем пациентам до начала лечения было подтверждено наличие мутации L858R в гене EGFR методом ПЦР (Таблица 2).

**Таблица 2 – Проведенные исследования**

<b>Характеристика</b>	<b>Все пациенты</b>	<b>Группа 1 (контроль- ная)</b>	<b>Группа 2 (эксперимен- тальная)</b>	<b>p</b>
КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием	43 (97,7%)	21 (95,5%)	22 (100%)	>0,999
ПЭТ/КТ	7 (15,9%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)	0,412
Вариант получения морфологического материала				0,223
бронхоскопия	22 (50%)	11 (50%)	11 (50%)	
трансторакальная пункция	11 (25%)	8 (36,4%)	3 (13,6%)	
операционный материал опухоли легкого	8 (18,2%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	
биопсия периферических л/у	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	
удаление метастаза головного мозга	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (4,5%)	

Продолжение таблицы 2

МРТ головного мозга	30 (68,2%)	13 (59,1%)	17 (77,3%)	0,332
Исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и малого таза				0,763
КТ	22 (50%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
УЗИ	22 (50%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	
Определение мутации EGFR	44 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	
Определение экспрессии PD-L1	5 (11,4%)	1 (4,5%)	4 (18,2%)	0,345
Гистология	37 (84,1%)	20 (90,9%)	17 (77,3%)	0,412
Цитология	18 (40,9%)	6 (27,3%)	12 (54,5%)	0,124
ИГХ/ИЦХ				0,323
не проводились	18 (40,9%)	10 (45,5%)	8 (36,4%)	
ИГХ	23 (52,3%)	12 (54,5%)	11 (50%)	
ИЦХ	3 (6,8%)	0 (0%)	3 (13,6%)	

На момент установки диагноза первую стадию заболевания в экспериментальной группе имели 3 (13,6%) человека, вторую один человек (4,5%), у трех (13,6%) пациентов была установлена третья стадия заболевания и у 15 пациентов (68,2%) четвертая. В контрольной группе первая стадия заболевания на момент установки диагноза была у одного (4,5%) человека, вторая ни у кого, третья стадия заболевания у трех (13,6%) пациентов и у 18 (81,8%) человек был первично-метастатический рак легкого. Морфологически все опухоли являлись аденокарциномами. В экспериментальной группе у 19 (86,4%) человек наличие ко-мутаций или экспрессии PD-L не было оценено, у одного (4,5%) человека обнаружена гиперэкспрессия her2/neu, у двух людей гиперэкспрессия PD-L (выше 50%). В контрольной группе у 19 (86,4%) человек не оценивался дополнительно молекулярно-генетический статус опухоли, у одного человека выявлен негативный статус экспрессии PD-L опухолевыми клетками и у одного (4,5%) пациента выявлена положительная экспрессия PD-L (TPS 1 %). Локализация метастазов при прогрессировании местно-распространенных или локализованных форм, а также при первично-метастатическом раке легкого было схожей в обеих

группах: метастазы в плевру или метастатический плеврит наблюдался у 6 человек в каждой группе, что составило 27,3% от группы, в контрлатеральное легкое у 8 (36,4%) человек в контрольной группе и у 7 (31,8%) человек в экспериментальной, в кости у 7 (31,8%) и у 8 (36,4%) пациентов в контрольной и экспериментальной группах соответственно, метастазы в ЦНС до начала лечения метастатической болезни были у одного (4,5%) человека в каждой из групп, в экспериментальной группе у одного (4,5%) пациента был метастаз в надпочечник и у троих (13,6%) метастатическое поражение печени, в контрольной группе поражения надпочечников не было ни у одного пациента, метастазы в печени имел только один (4,5%) пациент (Таблица 3).

**Таблица 3** – Клиническая характеристика, стадия на момент установки диагноза, распространенность на момент начала исследования

Характеристика	Все пациенты	Группа 1 (контроль- ная)	Группа 2 (эксперимен- -тальная)	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%)	

Продолжение таблицы 3

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

У 16 (72,7%) человек в каждой группе не было в анамнезе никакой предшествующей специфической терапии, у двоих (9,1%) человек в контрольной группе и у 4 (18,2%) в экспериментальной изначально было проведено хирургическое лечение, еще у 2 (9,1%) пациентов в экспериментальной группе оно было дополнено адъювантной химиотерапией (у одного пациента с последующей лучевой терапией), в контрольной группе два (9,1%) человека до включения в исследование получили локальный контроль над заболеванием (у одного пациента проведена лучевая терапия на метастаз в головном мозге и у

второго на метастаз в костях) и еще два (9,1%) человека получили химиотерапию до начала лечения метастатической болезни. Среди пациентов контрольной группы 11 (50%) человек получали таргетный препарат гефитиниб, 6 (27,3%) человек афатиниб, 5 (22,7%) человек эрлотиниб. Среди пациентов экспериментальной группы 21 (95,5%) пациент получал гефитиниб и один (4,5%) человек афатиниб, получающих эрлотиниб в экспериментальной когорте пациентов не было. Среди пациентов экспериментальной группы 19 (86,4%) человек завершили полностью все 3 цикла запланированной интегрированной химиотерапии, три (13,6%) пациента завершили только два цикла химиотерапии в связи с развившейся гематологической токсичностью IV степени или отказа от проведения третьего курса химиотерапии (Таблица 4).

**Таблица 4** – Характеристика лечения

Характеристика	Все пациенты	Группа 1 (контрольная)	Группа 2 (экспериментальная)	p
Рецидив опухоли/ прогрессирование после хирургического лечения	4 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	>0,999
Предшествующее лечение				–
не было	32 (72,7%)	16 (72,7%)	16 (72,7%)	
хирургическое лечение	6 (13,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	
хирургическое лечение + адьювантная ХТ ± ЛТ	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	
локальный контроль/ симптоматическое	2 (4,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	
ХТ	2 (4,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	
Таргетный препарат				<b>0,002</b>
гефитиниб	32 (72,7%)	11 (50%)	21 (95,5%)	
афатиниб	7 (15,9%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)	
эрлотиниб	5 (11,4%)	5 (22,7%)	0 (0%)	

Продолжение таблицы 4

Количество курсов интегрированной ХТ				<0,001
0	22 (50%)	22 (100%)	0 (0%)	
2	3 (6,8%)	0 (0%)	3 (13,6%)	
3	19 (43,2%)	0 (0%)	19 (86,4%)	

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по всем основным параметрам: клинико-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.

### 2.3. 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

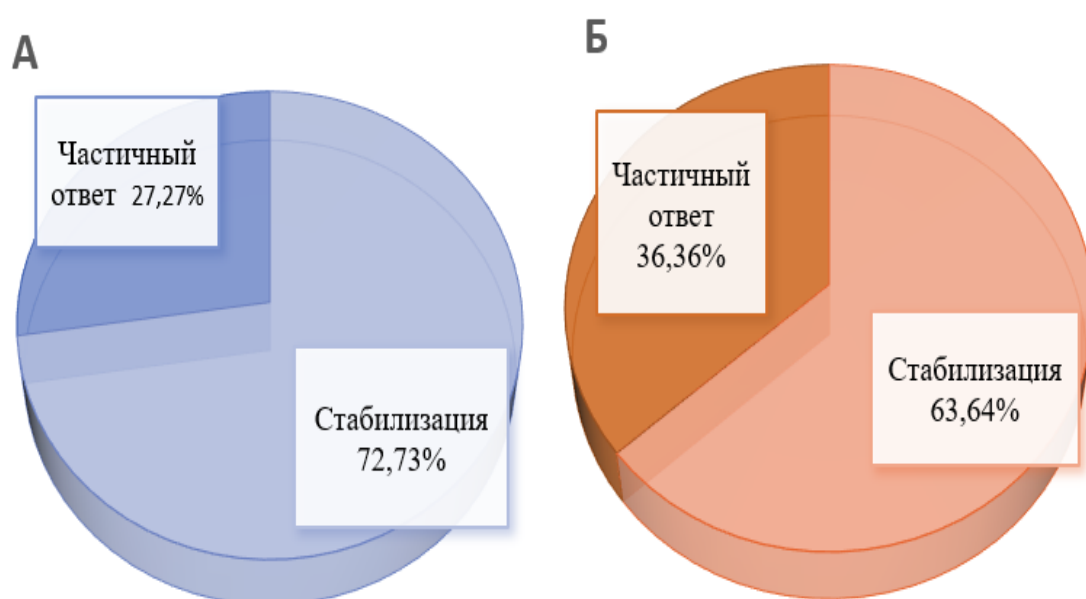
Каплана-Мейера, также проводилась оценка медианы выживаемости с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ), для сравнения групп применялся лог-ранговый тест, а также проводилась оценка отношения рисков (hazard ratio, HR) с соответствующим 95% ДИ с помощью однофакторных моделей пропорциональных 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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. 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 (Рисунок 14).



А – на первый блок таргетной терапии,

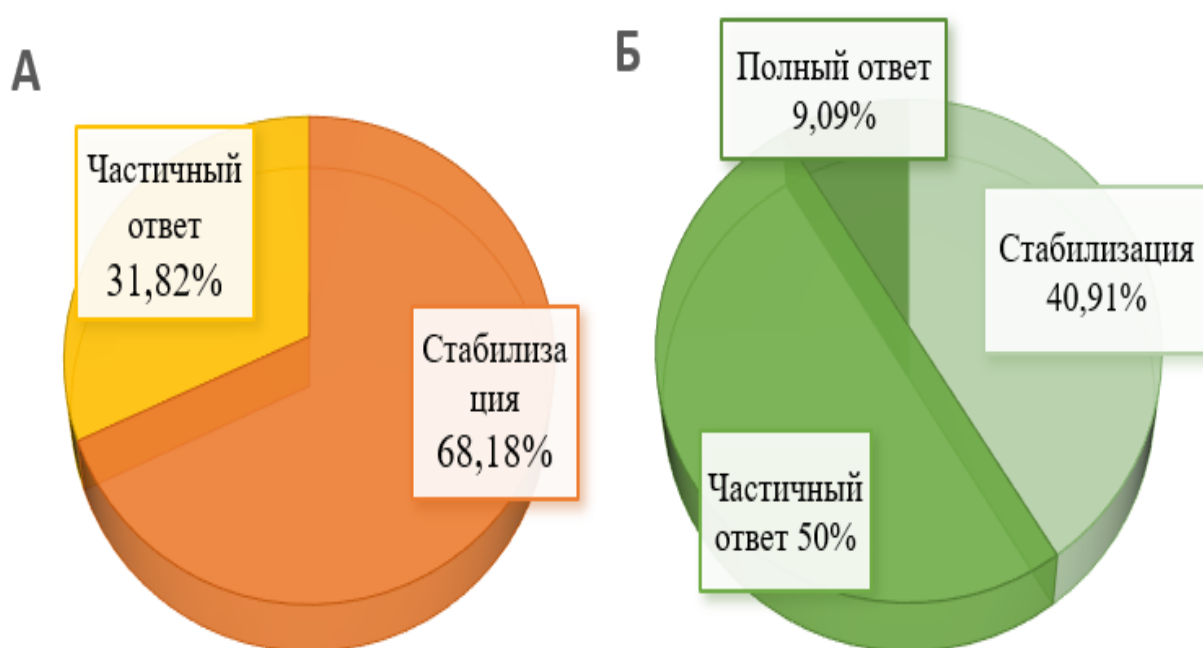
Б – после получения интегрированной химиотерапии

**Рисунок 14** – Ответ на лечение пациентов экспериментальной группы

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 15, Таблица 5).



А – у пациентов контрольной группы,

Б – у пациентов экспериментальной группы на фоне приема второго блока таргетной терапии

**Рисунок 15** – Максимальный ответ на терапию I линии

**Таблица 5** – Эффективность терапии I линии в контрольной и экспериментальной группах исследования на фоне приема второго блока таргетной терапии

<b>Характеристика</b>	<b>ИТК n=22</b>	<b>ИТК+ХТ n=22</b>	<b>Р</b>
Наилучший ответ на терапию I линии:			0,081
стабилизация	15 (68,18%)	9 (40,91%)	
частичный ответ	7 (31,82%)	11 (50%)	
полный ответ	0 (0%)	2 (9,09%)	
ЧОО	7 (31,82%)	13 (59,09%)	0,07

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 ( $p=0,07$ ).

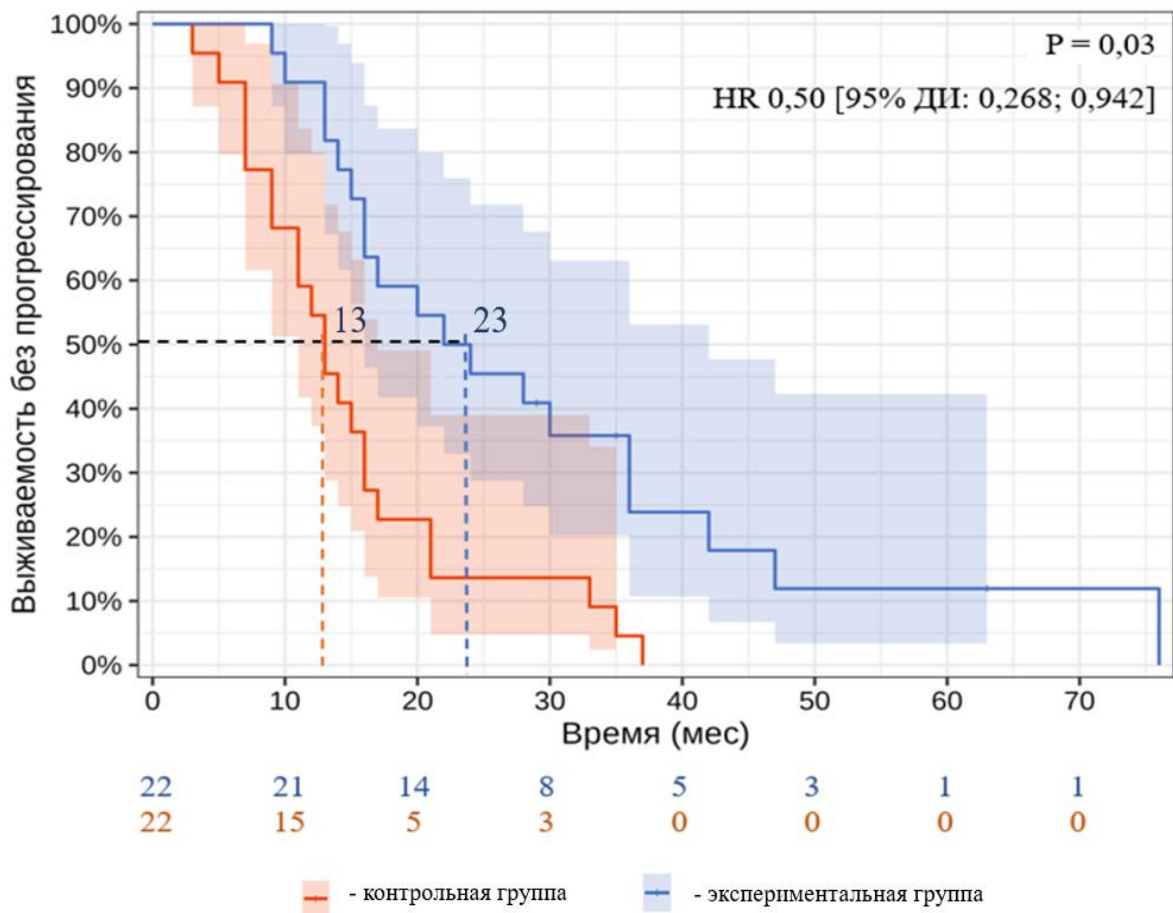
### **3.2. Выживаемость без прогрессирования в обеих группах**

Медиана продолжительности наблюдения составила 36 (23–49) месяцев (30,5 (17,5–39) месяцев в контрольной группе и 45,5 (30,5–87) месяцев в экспериментальной группе ( $p=0,011$ ), 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 ВБП на терапии I линии, а также результаты ВБП пациентов обеих групп в зависимости от временного периода (в месяцах) в процентах представлены на рисунке 16 и в таблице 6, соответственно.



**Рисунок 16** – Выживаемость без прогрессирования в обеих группах пациентов

**Таблица 6** – Выживаемость без прогрессирования в % в обеих группах пациентов

Период (мес.)	Контрольная группа	Экспериментальная группа
12	54,54 [37,2; 79,9]	90,90 [79,7; 100]
24	13,63 [4,8; 39]	45,45 [28,8; 71,8]
36	4,54 [0,7; 30,8]	18,12 [7,5; 44,1]
48	–	9,09 [2,4; 34,1]
60	–	9,09 [2,4; 34,1]

Однолетняя ВБП в контрольной и экспериментальной группе составила 54,54% и 90,90% соответственно ( $p=0,01$ ), двухлетняя ВБП в контрольной и экспериментальной группе составила 13,63% и 45,45% соответственно ( $p= 0,02$ ), (Рисунок 17).



**Рисунок 17** – Однолетняя и двухлетняя ВБП в контрольной и экспериментальной группе

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.

### 3.3. Токсичность I линии терапии

Анализ токсичности выявил данные о разном спектре нежелательных явлений в группах исследования: так статистически значимо повышен риск диареи ( $p = 0,012$ ) в контрольной группе, диарея встречалась у 13 пациентов (59,09%), что вероятно связано с более частым применением афатиниба и, возможно, эрлотиниба, но при этом в экспериментальной группе статистически значимо ( $p = 0,045$ ) повышена общая токсичность, в которую входила астения, миалгия, артралгия, перечисленные выше симптомы были отмечены у 10 (45,45%) пациентов, что, вероятно, связано с использованием химиотерапии, содержащей паклитаксел. Различные виды токсичности и частота их встречаемости представлены на рисунке 18 и в таблице 7.

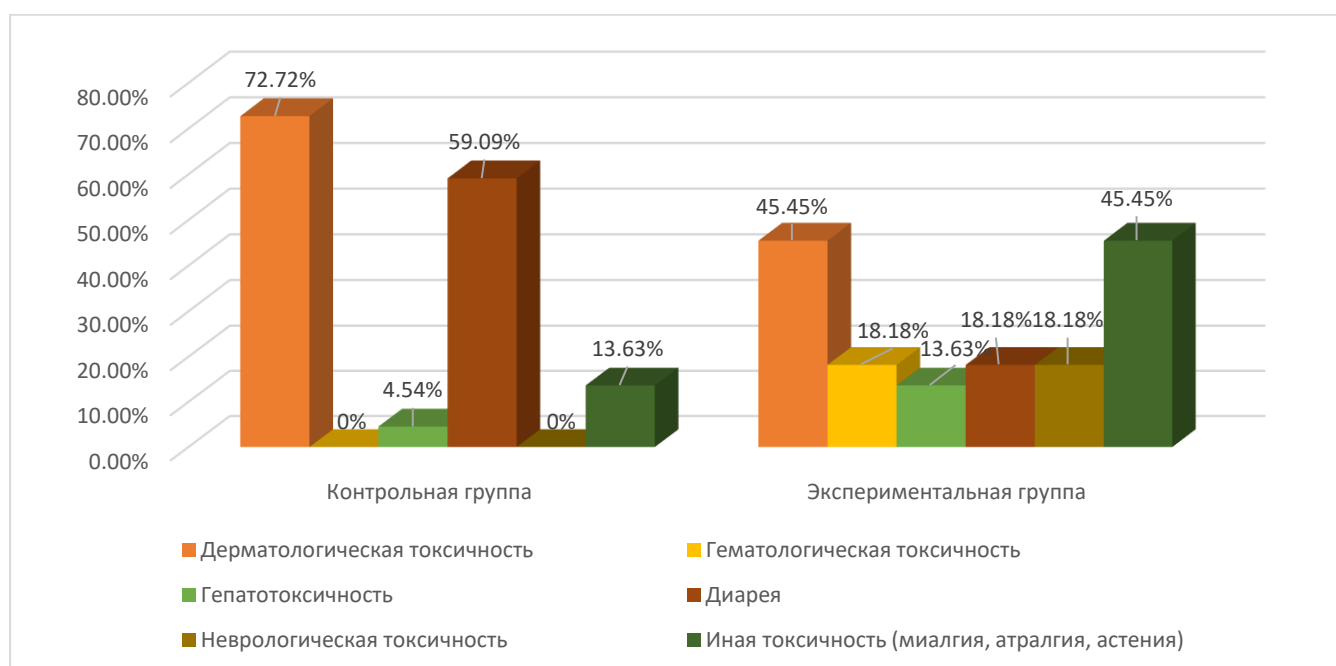


Рисунок 18 – Виды токсичности I линии терапии

**Таблица 7 – Выраженность токсичности терапии I линии**

<b>Характеристика</b>	<b>Все пациенты</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>Экспериментальная группа</b>	<b>p</b>
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%)	

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 редуции 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 редуции или отмены лечения (Таблица 8).

**Таблица 8** – Вид токсичности и частота ее развития III и более степени

<b>Характеристика</b>	<b>Контрольная группа n=22</b>	<b>Экспериментальная группа n=22</b>
<b>Дерматологическая токсичность:</b>	<b>16 (72,72%)</b>	<b>10 (45,45%)</b>
- III и более степени	0 (0%)	1 (4,54%)
<b>Гепатотоксичность:</b>	<b>1 (4,54%)</b>	<b>3 (13,63%)</b>
- III и более степени	0 (0%)	1 (4,54%)
<b>Неврологическая токсичность:</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (18,18%)</b>
- III и более степени	0 (0%)	0 (0%)
<b>Гематологическая токсичность:</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (18,18%)</b>
- III и более степени	0 (0%)	<b>2 (9,09%)</b>
<b>Диарея:</b>	<b>13 (59,09%)</b>	<b>4 (18,18%)</b>
- III и более степени	<b>1 (4,54%)</b>	0 (0%)

*Продолжение таблицы 8*

<b>Иная токсичность (астения, миалгия, артралгия):</b>	<b>3 (13,63%)</b>	<b>10 (45,45%)</b>
- III и более степени	0 (0%)	0 (0%)

По результатам нашего исследования выявлено, что частота нежелательных явлений III и более степени выше в экспериментальной группе. 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.

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.

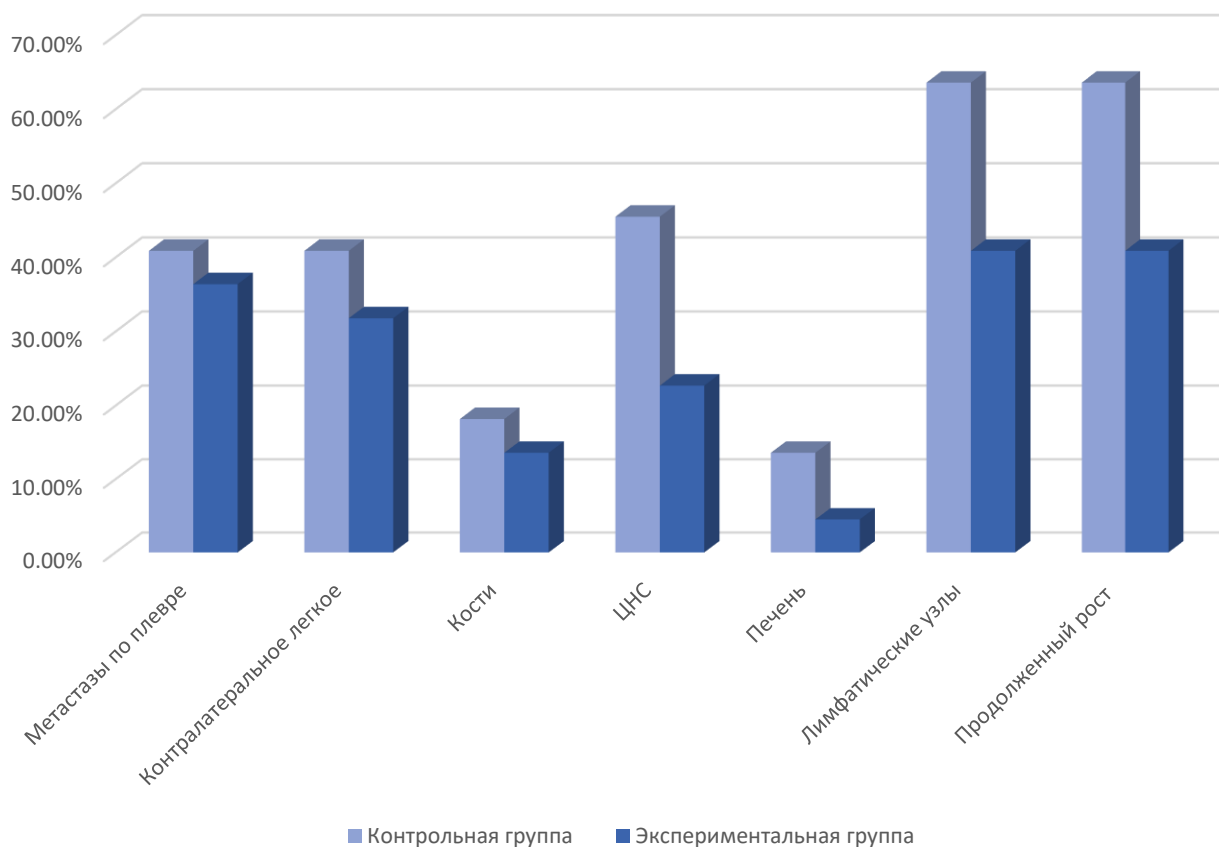
#### **3.4. Характер прогрессирования на I линии лечения**

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 представлены в таблице 9.

**Таблица 9** – Характер прогрессирования на терапии I линии

<b>Характеристика</b>	<b>Все пациенты</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>Экспериментальная группа</b>	<b>p</b>
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
лимфоузлы	23/40 (57,50%)	14/22 (63,63%)	9/18 (50%)	0,39
продолженный рост первичной опухоли (лимфоузлов, 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 (27,77%) экспериментальной. Хотя значимой разницы в частоте метастазирования в головной мозг добиться не удалось, вероятно, при исследовании большей мощности она могла бы наблюдаться (Рисунок 19).



**Рисунок 19** – Характер прогрессирования на терапии I линии

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.

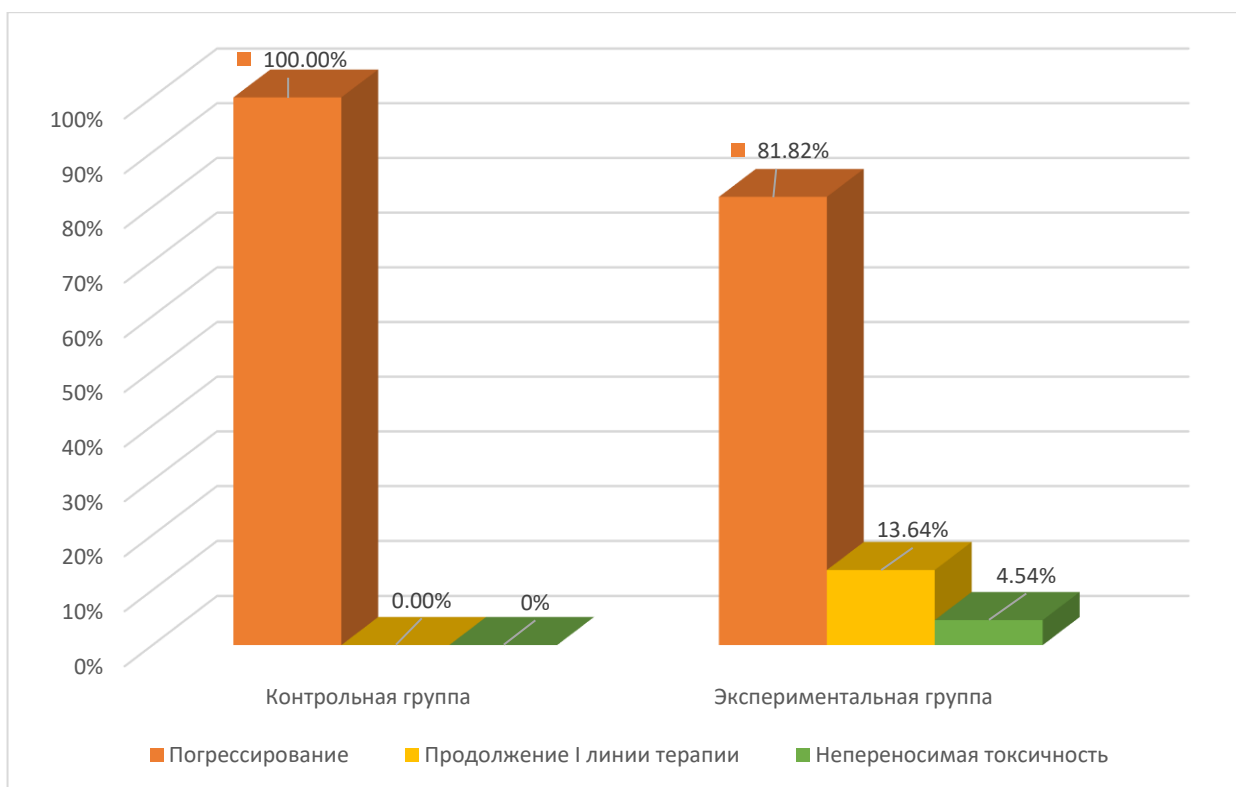
Таким образом, в нашем исследовании мы получили схожую локализацию метастазирования после первого прогрессирования в обеих группах пациентов. Отмечается некоторая тенденция к снижению частоты метастазирования в ЦНС - 5 (27,77%) пациентов экспериментальной группы против 10 (45,45%) в контрольной, но учитывая размер выборки, отличия не достигли статистической значимости.

### 3.5. Тактика и результаты лечения 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 ВБП на II линии терапии.

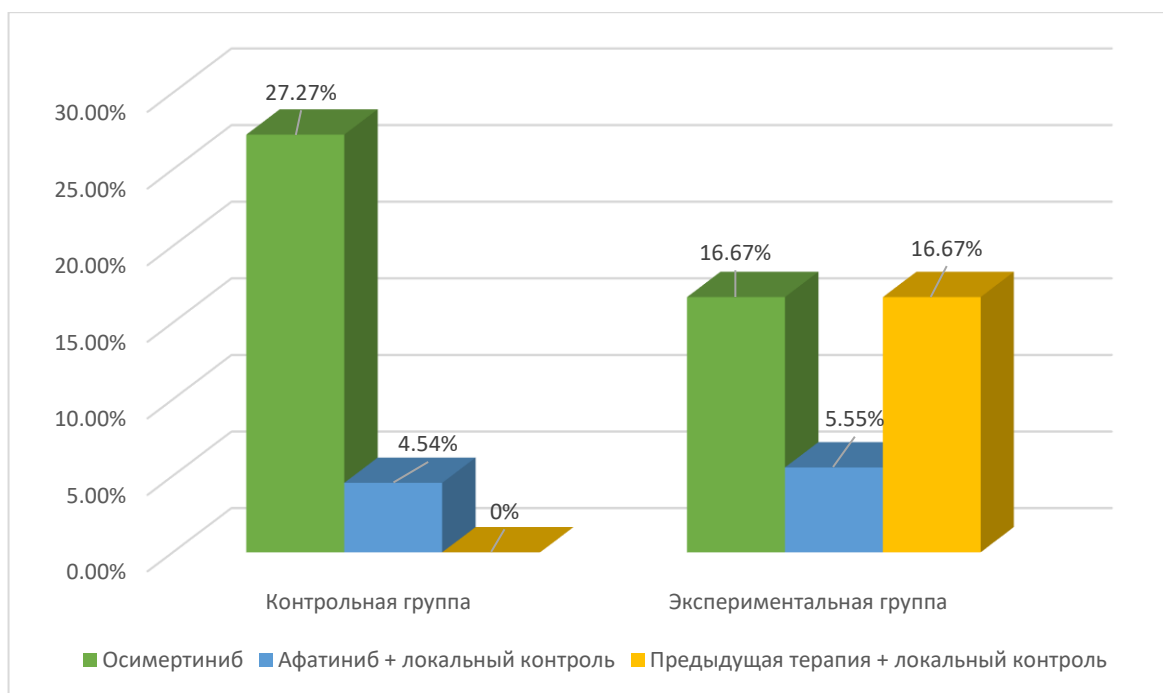
В нашем исследовании в экспериментальной группе в качестве второй линии терапии после прогрессирования 7 (38,89%) пациентов из 18 продолжили получать таргетную терапию, из них у трех (16,67%) пациентов установлено олигопрогрессирование, им было продолжено предыдущее лечение и осуществлен локальный контроль 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 сменен 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 (Рисунок 20).

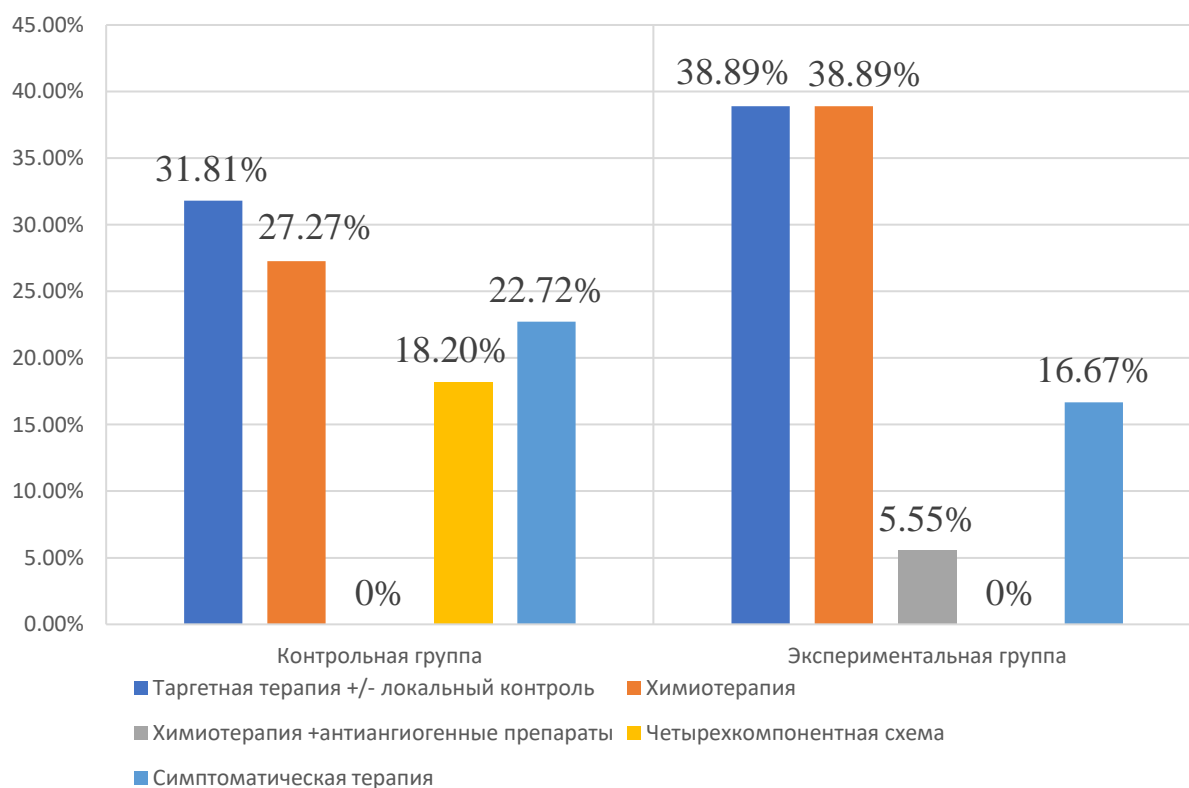


**Рисунок 20** – Статус заболевания пациентов по отношению к анализу результатов I линии лечения на момент сбора данных в обеих группах

Из них 7 (31,81%) пациентов во II линию 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 (Рисунки 21-22).

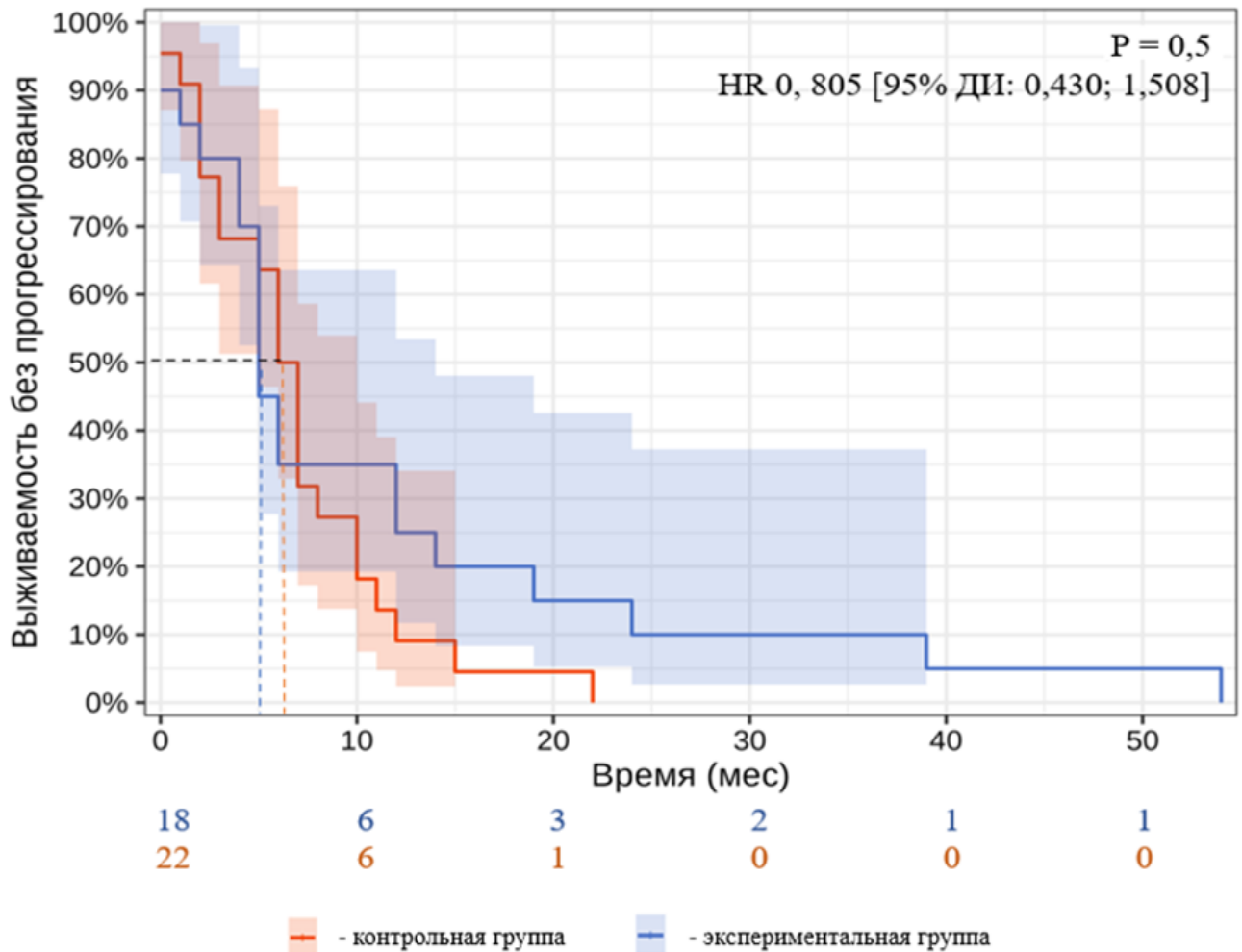


**Рисунок 21** – Распределение таргетной терапии во II линию в контрольной и экспериментальной группе на момент сбора данных (для пациентов с зарегистрированным прогрессированием на I линии терапии)



**Рисунок 22** – Распределение вариантов терапии II линии среди пациентов обеих групп (для пациентов с зарегистрированным прогрессированием на I линии терапии)

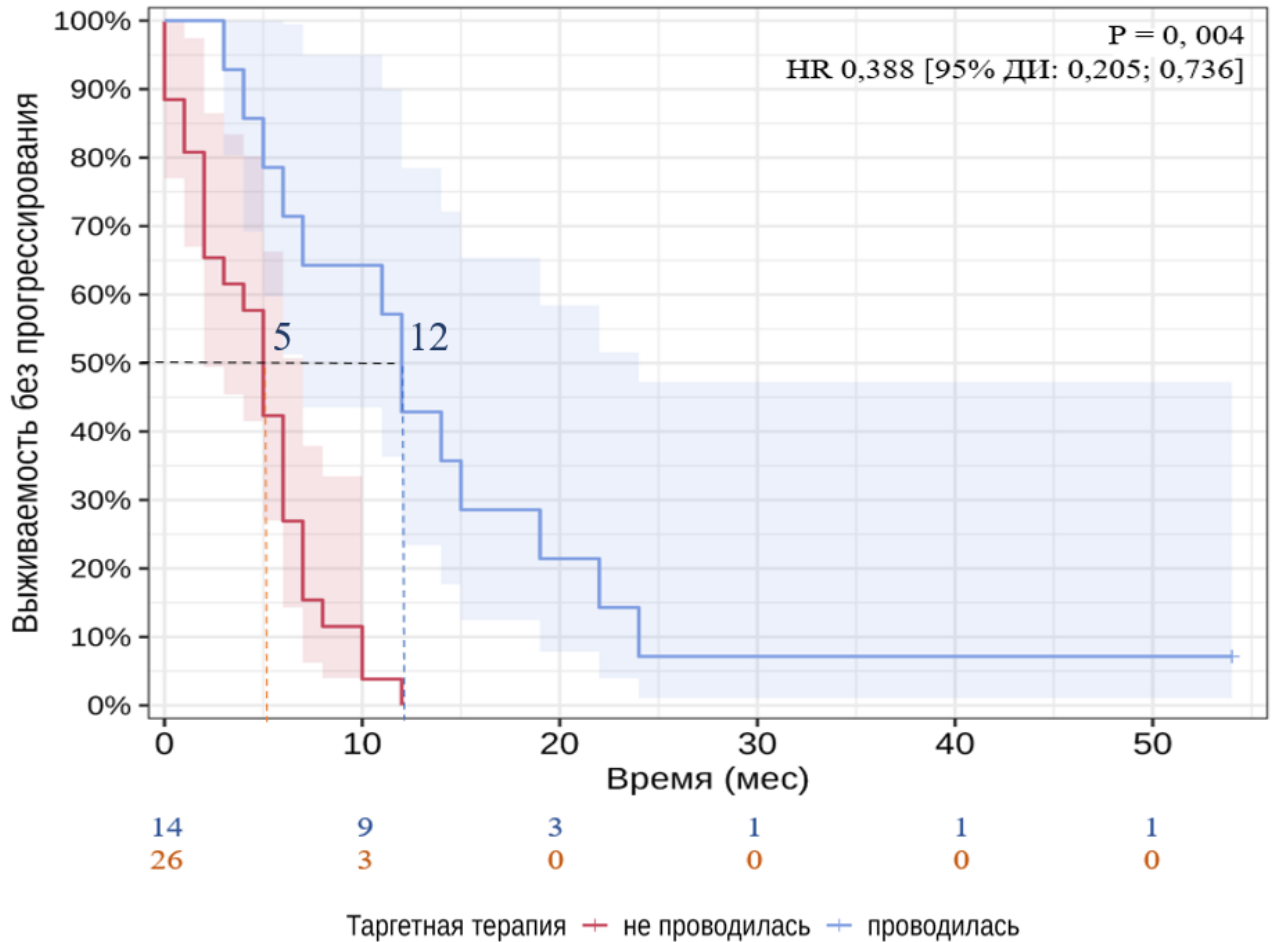
Различия между группами в отношении выживаемости без прогрессирования на II линии терапии не были статистически значимыми ( $p=0,5$ , HR [95% ДИ: 0,430; 1,508]), медиана времени до второго прогрессирования в контрольной группе составила 6,5 [95% ДИ: 5; 10] месяцев, в экспериментальной – 5 [95% ДИ: 5; 14] месяцев (Рисунок 23).



**Рисунок 23** – 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 (Рисунок 24).



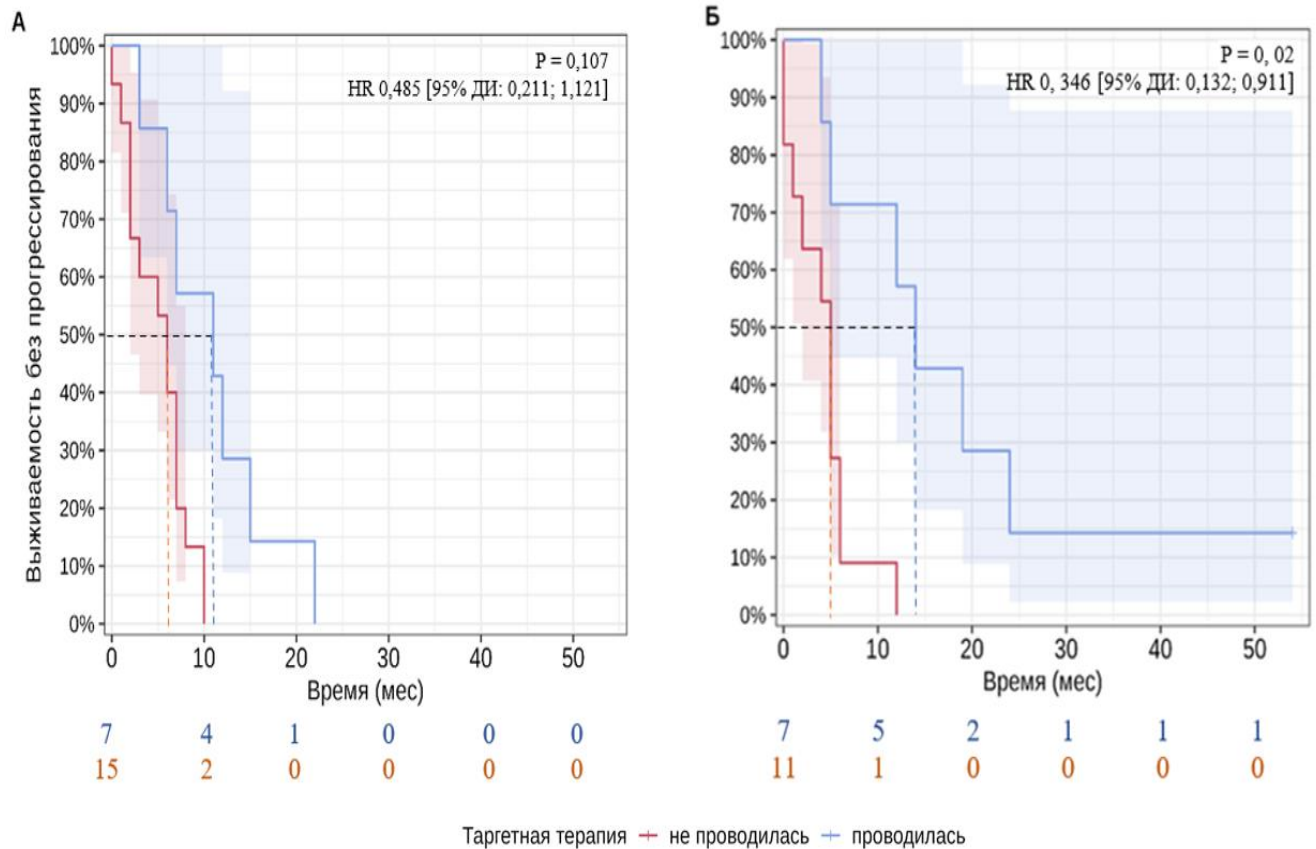
**Рисунок 24** – ВБП на II линии терапии общей когорты пациентов в зависимости от проведения таргетной терапии

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 раза, и это снижение было статистически значимым ( $p=0,02$ , HR 0,386 [95% ДИ: 0,132; 0,911]), (Рисунок 25).

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 гефитиниба на афатиниб по причине токсичности.



А – контрольная группа,  
Б – экспериментальная

**Рисунок 25** – ВВП на II линии терапии в зависимости от проведения таргетной терапии

Статистически значимых различий между группами в отношении риска прогрессирования выявлено не было как среди пациентов, которым проводилась таргетная терапия ( $p=0.233$ ), так и среди пациентов, которым она не проводилась ( $p=0.462$ ), (Таблица 10).

**Таблица 10** – ВБП на II линии терапии в исследуемых группах по периодам

Период (мес)	Все пациенты (контрольная + экспериментальная группа)		Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	Не ИТК во II линии	ИТК во II линии	Не ИТК во II линии	ИТК во II линии	Не ИТК II линии	ИТК во II линии
6	26.9 [14.3; 50.7]	71.4 [51.3; 99.5]	40 [21.5; 74.3]	71.4 [44.7; 100]	9.1 [1.4; 58.9]	71.4 [44.7; 100]
12	0 [0.6; 26.3]	42.9 [23.4; 78.5]	–	28.6 [8.9; 92.2]	-	57.1 [30.1; 100]
24	–	7.1 [1.1; 47.2]	–	–	–	14.3 [2.3; 87.7]
36	–	7.1 [1.1; 47.2]	–	–	–	14.3 [2.3; 87.7]
48	–	7.1 [1.1; 47.2]	–	–	–	14.3 [2.3; 87.7]

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 ВБП 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.

### 3.6. Тактика и результаты лечения второго прогрессирования

Характер второго прогрессирования в обеих группах достоверно не различался (Таблица 11). Наиболее часто в обеих группах встречались метастазы по плевре или метастатический плеврит, метастазы в контралатеральное легкое, лимфатические узлы средостения, продолженный рост первичной опухоли, метастазы в кости и ЦНС.

**Таблица 11** – Характер второго прогрессирования

Характеристика	Все пациенты	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
метастазы в плевру/плеврит	14/31 (45,16%)	8/17 (47,05%)	6/14 (42,85%)	0,82
контралатеральное легкое	13/31 (41,93%)	7/17 (41,17%)	6/14 (42,85%)	0,92
кости	9/31 (29,03%)	6/17 (35,29%)	3/14 (21,42%)	0,40
ЦНС	16/31 (51,61%)	10/17 (58,82%)	6/14 (42,85%)	0,38
надпочечник	0/31 (0%)	0/17 (0%)	0/14 (0%)	–
печень	8/31 (25,80%)	5/17 (29,41%)	3/14 (21,42%)	0,61
лимфоузлы	12/31 (38,70%)	9/17 (52,94%)	3/14 (21,42%)	0,07
продолженный рост первичной опухоли (лимфоузлов, очагов)	24/31 (77,41%)	15/17 (88,23%)	9/14 (64,28%)	0,11

Прогрессирование на II линии терапии было зарегистрировано у 14 (63,63%) пациентов в экспериментальной группе, трое (13,64%) пациентов продолжали терапию I линии и один (4,55%) пациент терапию II линии на момент сбора данных, 4 (18,18%) пациента погибли до регистрации прогрессирования на II линии терапии. В качестве III линии таргетную терапию ИТК получили 5 (35,71%)

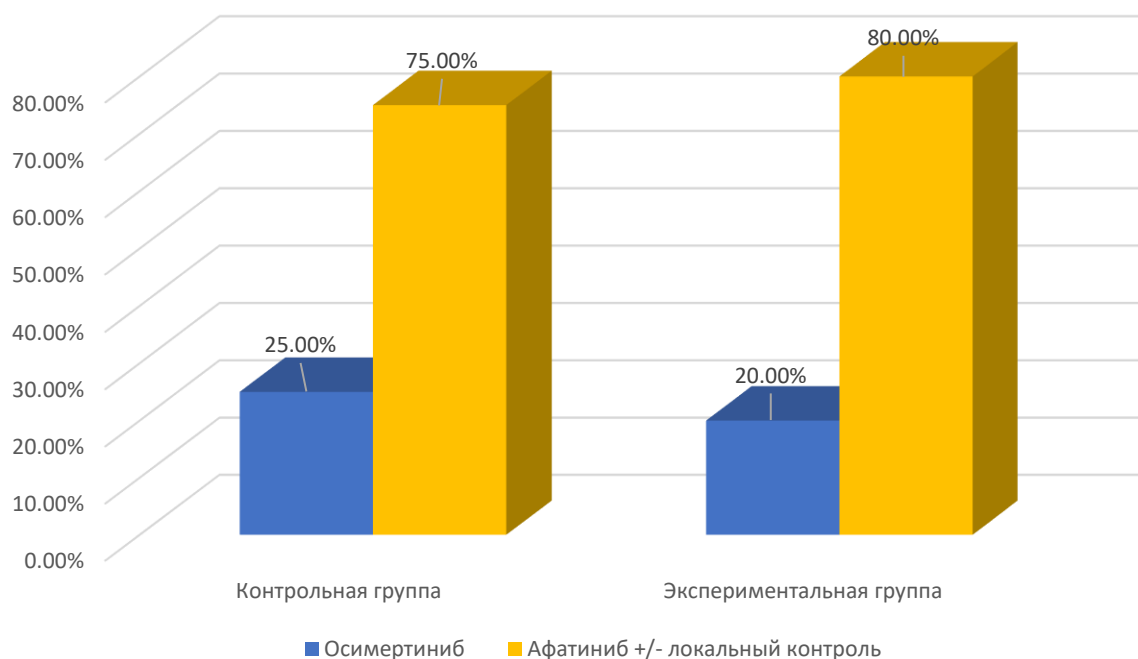
пациентов из 14, из которых один (7,14%) пациент был переведен на осимертиниб и 4 (28,57%) пациента на афатиниб. Химиотерапию получило 4 (28,57%) пациента в качестве III линии лечения, один (7,14%) пациент получил комбинацию химиотерапии с антиангиогенными препаратами, еще один (7,14%) пациент получил 4-х компонентную схему, трое (21,44%) пациентов по причине общего состояния смогли получить только симптоматическое лечение.

Прогрессирование на II линии терапии в контрольной группе было зарегистрировано у 17 (77,27%) пациентов из 22, остальные 5 (22,73%) пациентов умерли до регистрации прогрессирования на II линии терапии (Рисунок 26).



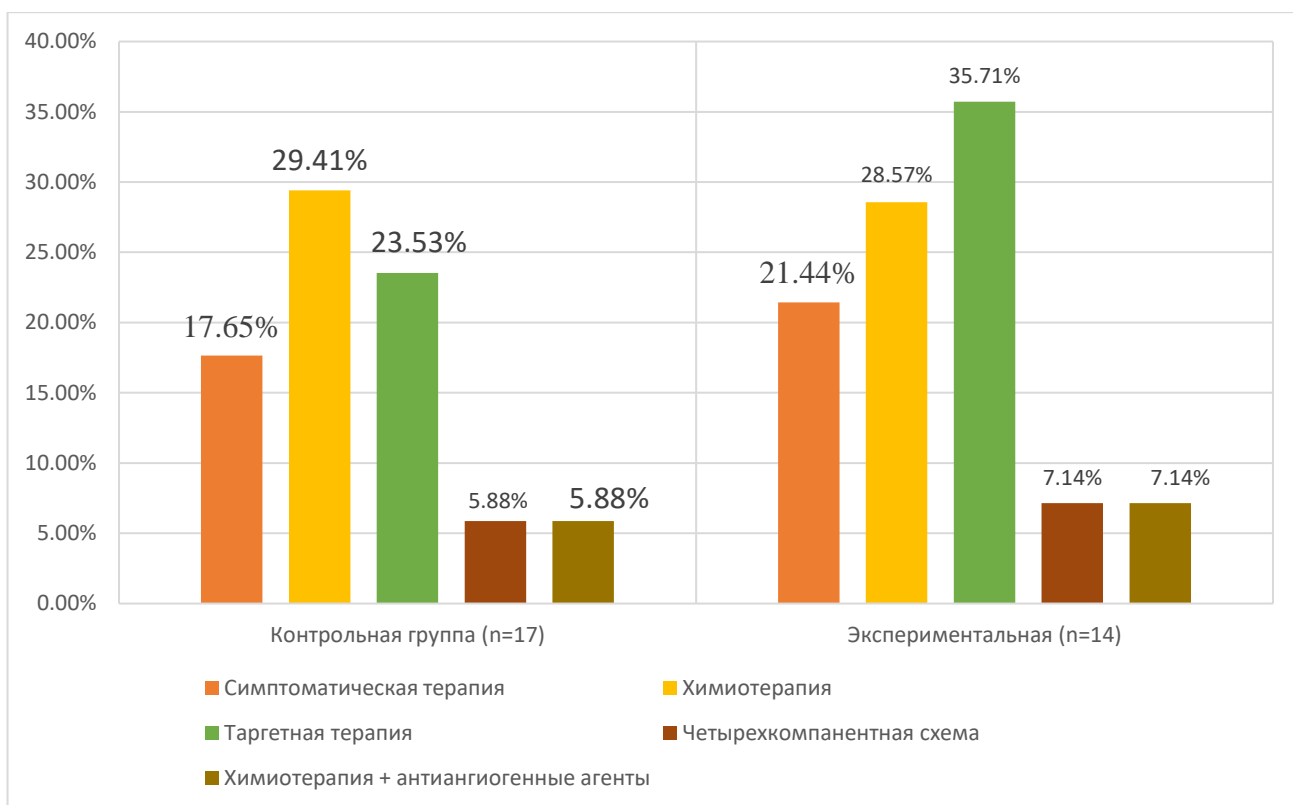
**Рисунок 26** – Статус заболевания пациентов по отношению к анализу результатов II линии лечения на момент окончания сбора данных в обеих группах

В качестве III линии лечения 4 (23,53%) пациента продолжили получать таргетную терапию, из которых один (5,88%) пациент был переведен на осимертиниб, три (17,65%) пациента переведены на афатиниб (Рисунок 27).



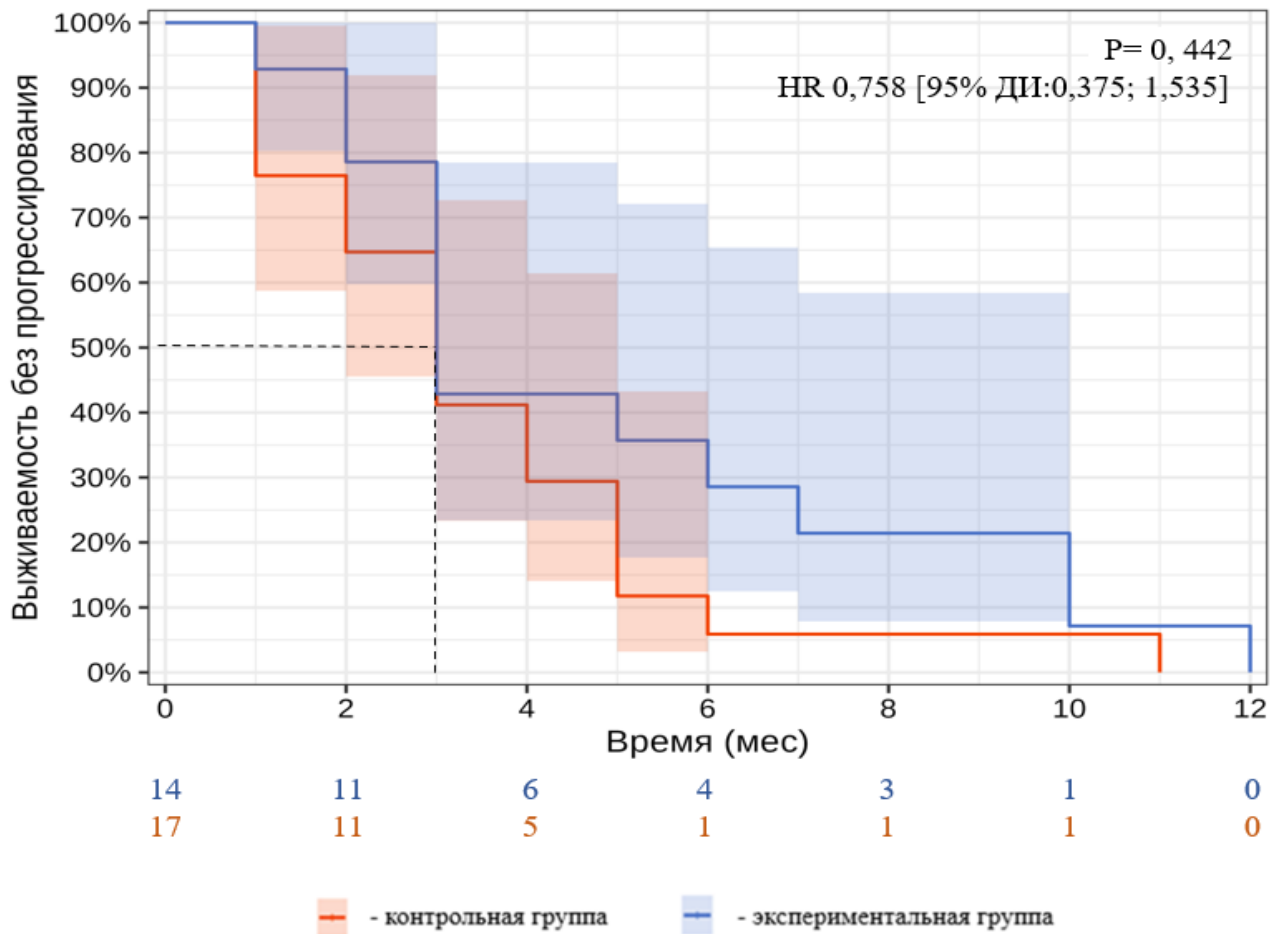
**Рисунок 27** – Распределение таргетной терапии в III линии лечения в обеих группах

У 5 (29,41%) пациентов в качестве III линии лечения была начата химиотерапия, у одного (5,88%) пациента была назначена комбинация химиотерапии с антиангиогенным агентом, еще у одного (5,88%) пациента была назначена четырехкомпонентная схема. Продолжили предыдущую терапию при осуществлении локального контроля над заболеванием три (17,65%) пациента, из которых два (11,77%) в III линии получали четырехкомпонентную схему и два (5,9%) пациента химиотерапию. Только симптоматическая терапия была проведена 3 (17,65%) пациентам (Рисунок 28).



**Рисунок 28** – Распределение терапии III линии в обеих группах

Различия между группами в отношении выживаемости без прогрессирования на III линии терапии не были статистически значимыми ( $p=0,442$ ), медиана времени без прогрессирования на III линии терапии в контрольной группе составила 3 [95% ДИ: 2; 5] месяца, в экспериментальной также– 3 [95% ДИ: 3; 10] месяца (Рисунок 29).

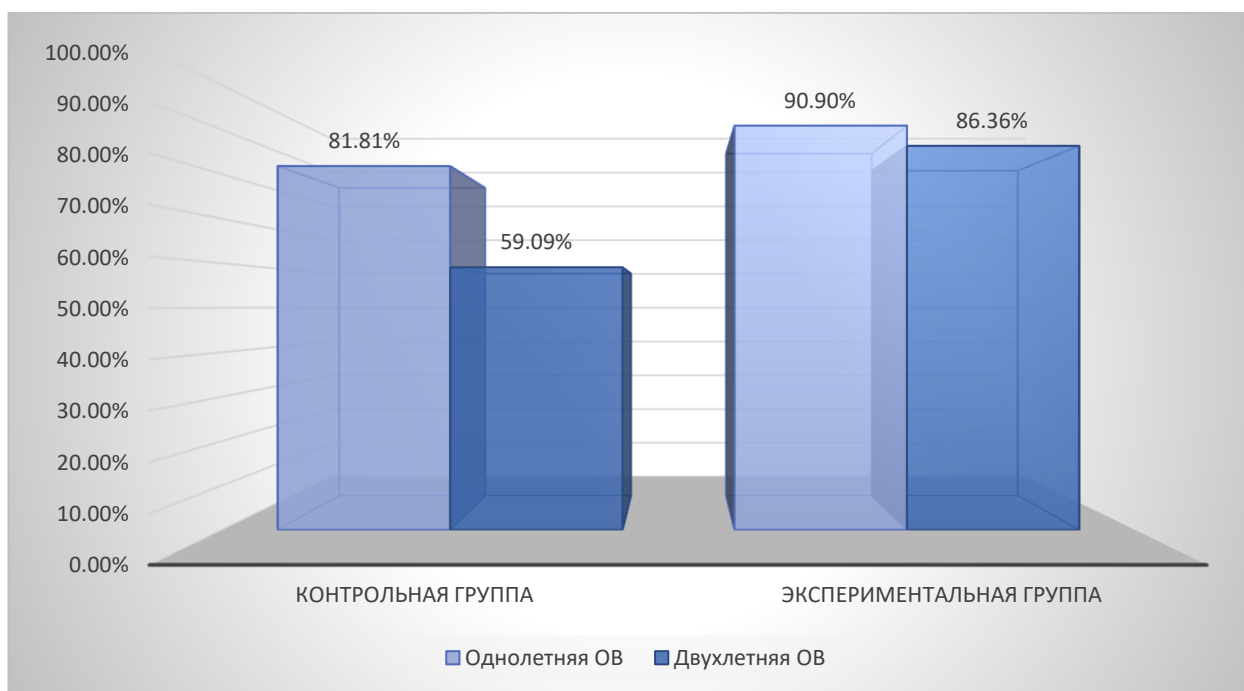


**Рисунок 29** – Выживаемость без прогрессирования на III линии терапии в группах пациентов

Таким образом, в нашем исследовании как минимум каждый 4-й пациент, из получавших терапию III линии, принимал тот или иной таргетный препарат. Вероятно, можно сделать вывод, что применение таргетного лечения с интегрированной химиотерапией в I линии не ухудшает эффективность таргетной терапии в III линии лечения. По результатам нашего исследования получена схожая частота возобновления/продолжения таргетной терапии в последующих линиях лечения. Интегрирование химиотерапии не повлияло на этот показатель, при этом значительно улучшило результаты ВБП как I линии, так и II линии терапии при продолжении применения ИТК.

### 3.7. Результаты общей выживаемости

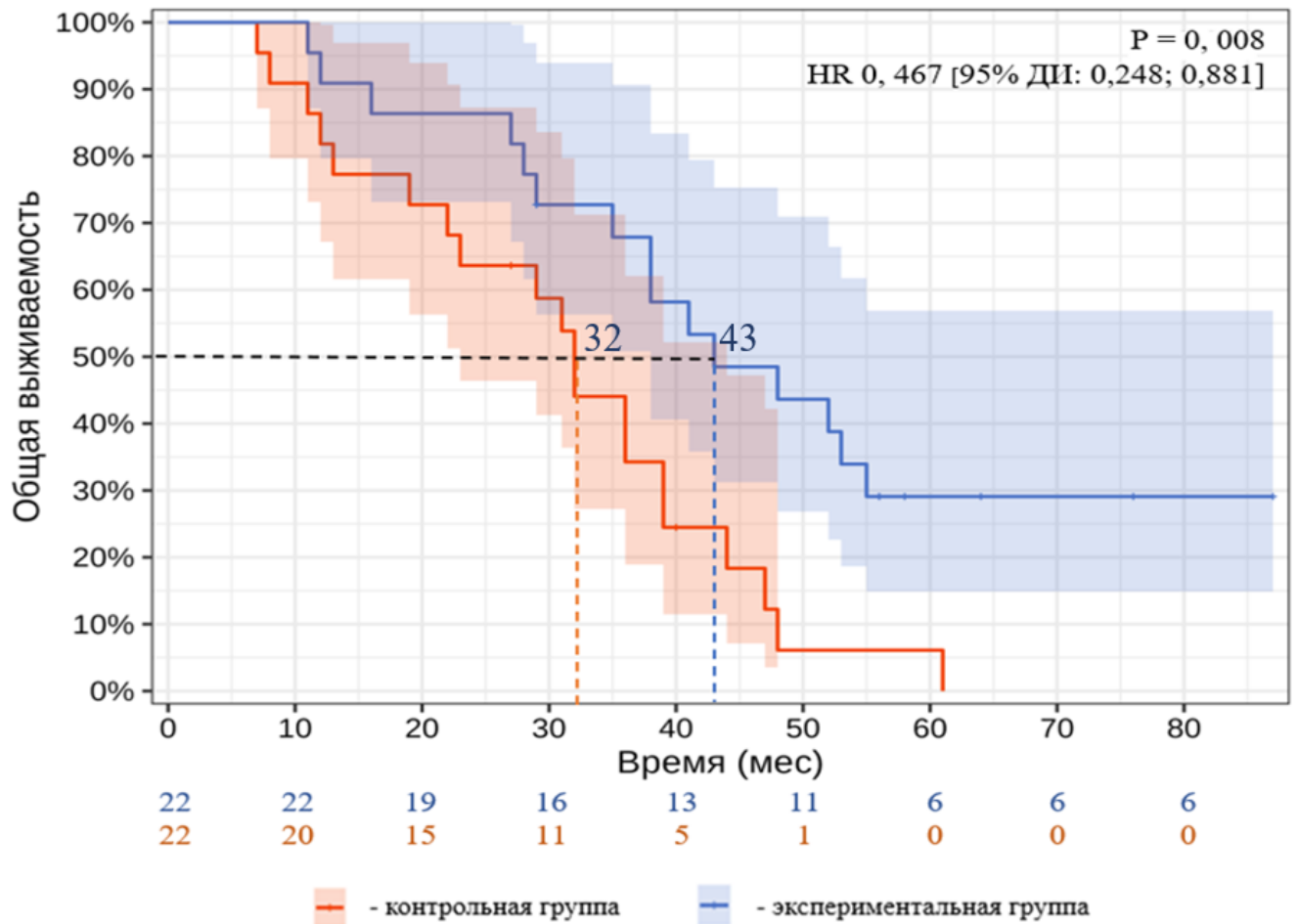
Нами были оценены результаты общей выживаемости пациентов обеих групп. Улучшение показателя однолетней ОБ в экспериментальной группе до 90,90% по сравнению с показателем 81,81% в контрольной группе не являлось статистически значимым ( $p=0,38$ ), однако преимущество в показателях ОБ у пациентов экспериментальной группы в течение времени продолжало нарастать и достигло статистической значимости при оценке двухлетней ОБ. Экспериментальное лечение позволило повысить ее с 59,09% в контрольной группе до 86,36% ( $p=0,04$ ), (Рисунок 30).



**Рисунок 30** – Однолетняя и двухлетняя ОБ 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 ОБ 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 31).



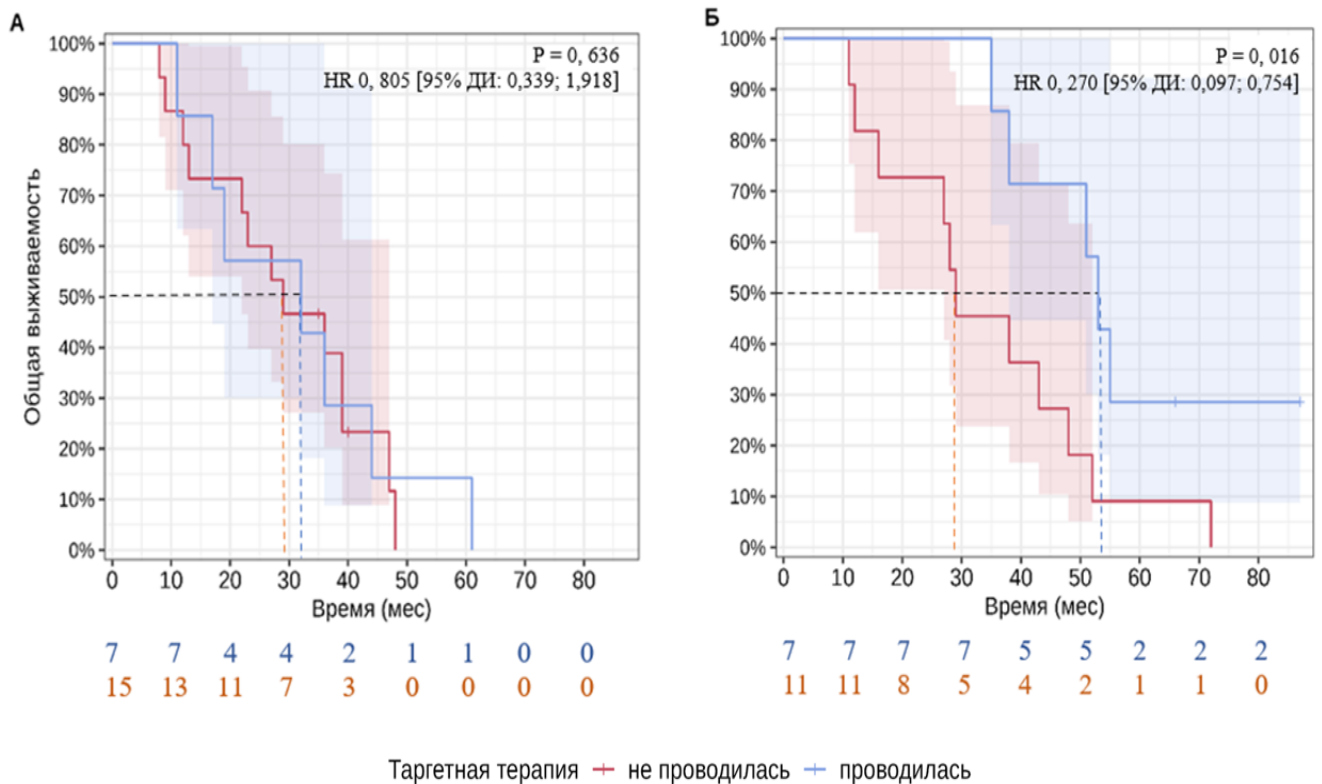
**Рисунок 31** – Общая выживаемость пациентов

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 полученная тенденция 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 гефитиниба на афатиниб по причине токсичности (Рисунок 32, Таблица 12).



А – контрольная группа,

Б – экспериментальная группа

**Рисунок 32** – ОВ пациентов в зависимости от проведения таргетной терапии во II линии

**Таблица 12** – Общая выживаемость в исследуемых группах по периодам в зависимости от применения таргетной терапии во II линии лечения

Период (мес)	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	Не таргетная терапия во II линии	Таргетная терапия во II линии	Не таргетная терапия во II линии	Таргетная терапия во II линии
6	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
12	80 [62.1; 100]	85.7 [63.3; 100]	81.8 [61.9; 100]	100 [100; 100]
24	60 [39.7; 90.7]	57.1 [30.1; 100]	72.7 [50.6; 100]	100 [100; 100]
36	38.9 [20.3; 74.4]	28.6 [8.9; 92.2]	45.5 [23.8; 86.8]	85.7 [63.3; 100]
48	0 [2.2; 63.2]	14.3 [2.3; 87.7]	18.2 [5.2; 63.7]	71.4 [44.7; 100]
60	–	14.3 [2.3; 87.7]	9.1 [1.4; 58.9]	28.6 [8.9; 92.2]

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 РФ 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 T790M, 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 прогрессирования на I линии терапии и соответственно были исключены из анализа влияния II линии на результаты ОВ.

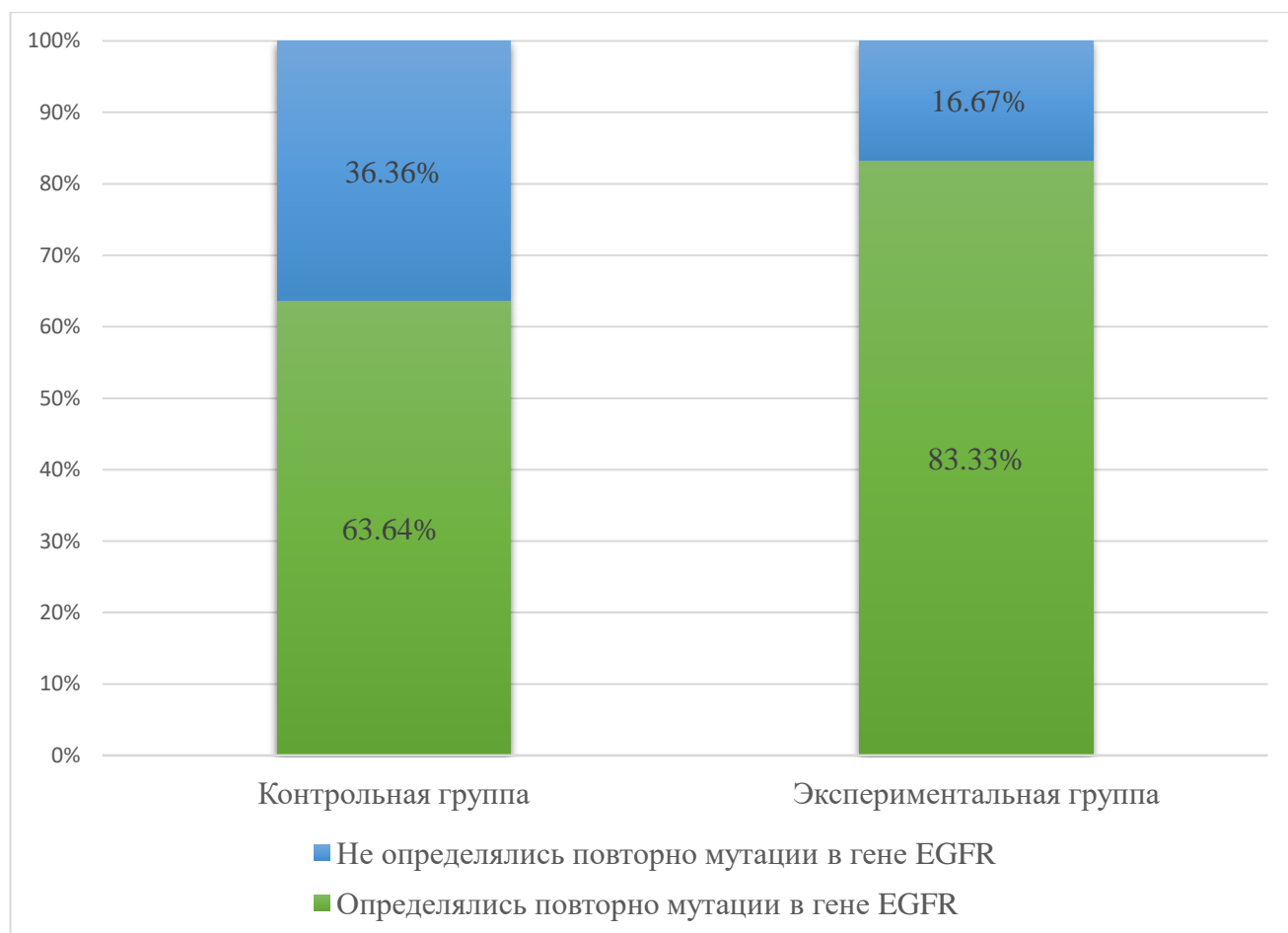
Более того, для контрольной группы назначение таргетной терапии во II линии лечения не имело никакого влияния на продолжительность общей выживаемости для данной когорты, несмотря на некоторую проявляющуюся тенденцию к увеличению ВБП на II линии терапии и на то, что из 7-ми пациентов,

получивших во II линии ИТК, 6-ти пациентам был назначен препарат третьего поколения осимертиниб. Таким образом, у пациентов контрольной группы не только хуже результаты медианы ВВП 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.

Подводя итог, наш экспериментальный вариант лечения позволил решить сразу две проблемы. Во-первых, улучшить эффективность терапии I линии, во-вторых, улучшить результаты терапии II линии лечения при применении таргетной терапии.

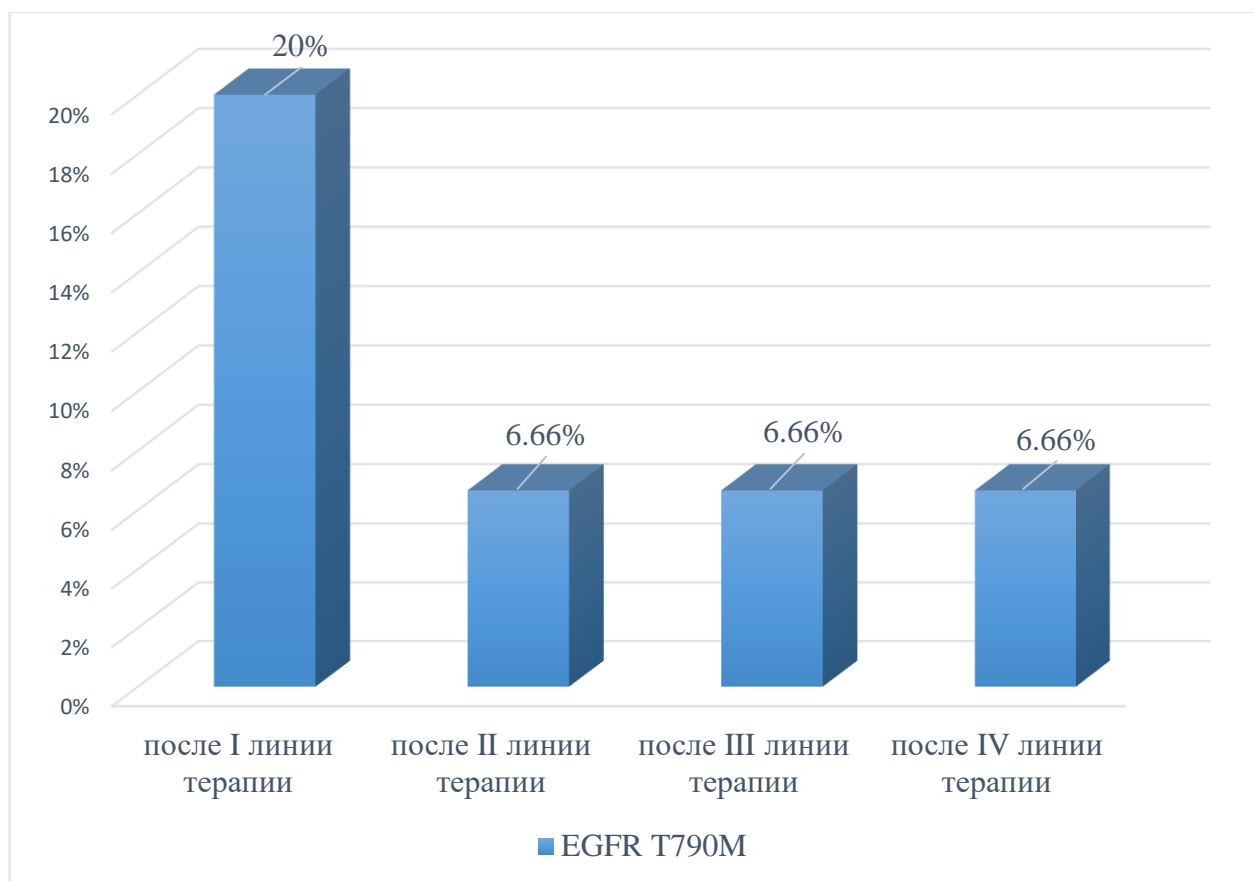
### **3.8. Выявление мутации резистентности T790M**

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 (Рисунок 33).



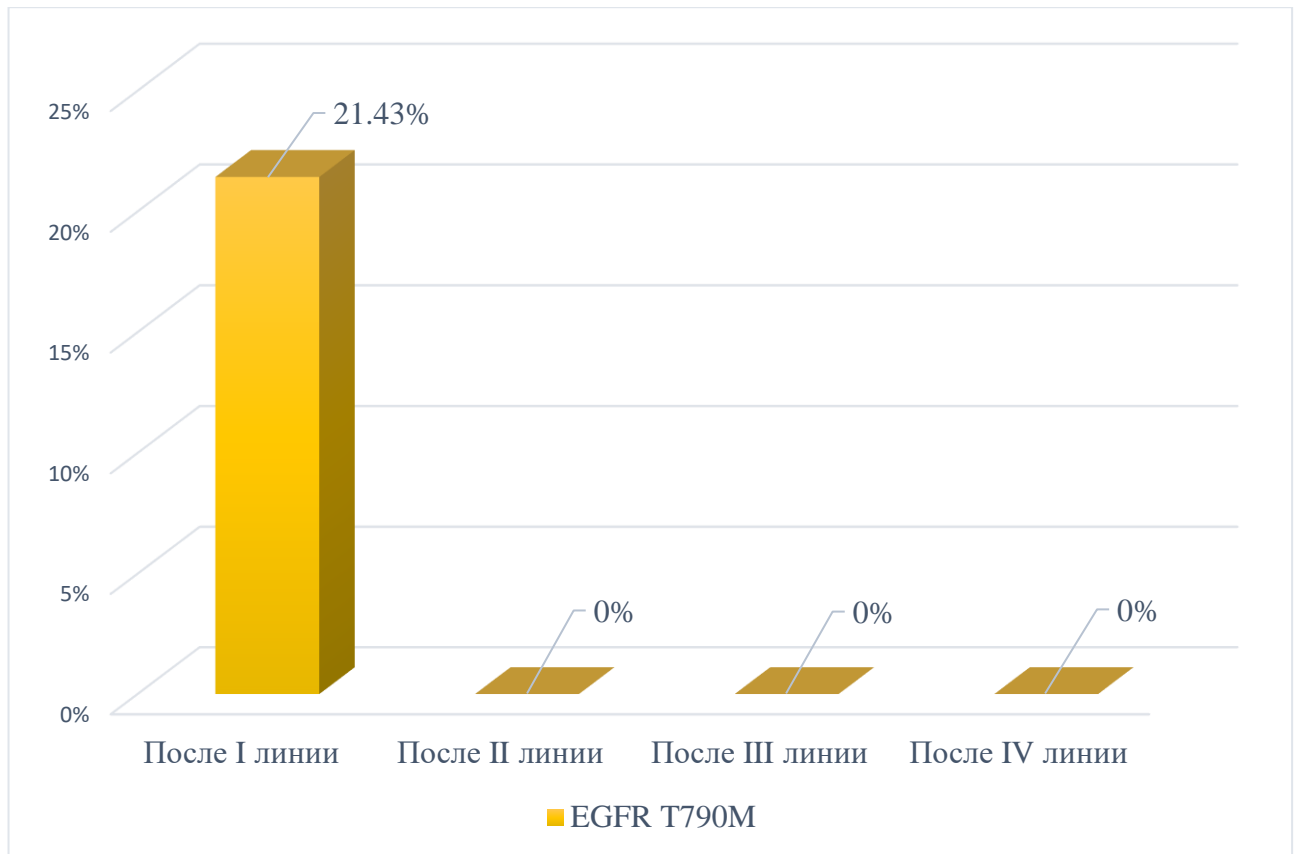
**Рисунок 33** – Повторное определение мутационного статуса в обеих группах исследования

Из 15 протестированных повторно пациентов экспериментальной группы у 6 (40%) пациентов обнаружена мутация резистентности T790M, 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 повторное исследование выполнялось более 1 раза (Рисунок 34).



**Рисунок 34** – Частота выявления мутации резистентности T790M в зависимости от времени исследования у всех протестированных пациентов экспериментальной группы

Из 14 протестированных пациентов в контрольной группе мутация резистентности T790M была выявлена у 3 (21,43%) пациентов, причем все случаи были выявлены после I линии терапии (Рисунок 35). У 3 пациентов (21,43%) повторное тестирование проводилось больше одного раза.



**Рисунок 35** – Частота выявления мутации резистентности T790M в зависимости от времени исследования у всех протестированных пациентов контрольной группы

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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики лечения пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией в гене EGFR, несмотря на всю очевидность рекомендаций, имеет нерешенные проблемы. Наличие мутации L858R неблагоприятно сказывается на результатах стандартных подходов. По данным подгрупповых и метаанализов исследований, оценивающих эффективность ингибиторов тирозинкиназы первого (гефитиниба, эрлотиниба) и второго (афатиниба) поколения против химиотерапии в первую линию пациенты, чья опухоль имела мутацию L858R, имели худшие показатели как медианы ВВП, так и ОВ по сравнению с пациентами, опухоли которых имели мутацию del19ex [7-10, 12]. Наиболее вероятно, это связано с молекулярными особенностями внутриклеточного домена рецептора, к которым приводит точечная мутация L858R в 21 экзоне гена EGFR. Эти особенности заключаются в менее стабильной структуре внутриклеточного домена, что позволяет избежать терапевтического эффекта ИТК, так как реализация этого эффекта возможна только при стабильно активированном состоянии внутриклеточного домена, в противном случае ингибитор не может с ним связаться [13-15]. С появлением осимертиниба результаты медианы ВВП улучшились для этой категории пациентов, но данные подгруппового анализа показали, что ОВ при этом осталась такой же, как и при применении химиотерапии в первую линию, таким образом увеличить продолжительность жизни для этих пациентов так и не удалось [61-65].

Ситуация также усложняется привычным для всех подобных исследований дизайном, а именно совместным включением пациентов независимо от типа чувствительной мутации, несмотря на абсолютно различную биологию осуществления канцерогенеза и чувствительность к препаратам. Более того, в результатах исследований основной акцент также приходится на общий результат, независимо от подгруппы, и представляется единым целым. Все это создает сложности в его интерпретации и приводит к несоответствию ожиданиям, так как с одной стороны очевидны преимущества в использовании таргетной терапии при

наличии мутации в гене EGFR, с другой стороны в реальной клинической практике эти преимущества не наблюдаются у определенной подгруппы пациентов, и вопрос выбора оптимальной терапевтической тактики для них остается открытым. Также в связи с этим подходом наблюдается и обратная ситуация, когда, показавшие себя эффективными по результатам подгруппового анализа опции при мутации L858R, например, в исследовании NEJ026, в котором оценивался результат применения комбинации эрлотиниба и бевацизумаба, не получили должной огласки и были признаны негативными, так как результат оценивался по общей когорте пациентов, а для пациентов, имеющих опухоль с делецией в 19 экзоне никакого выигрыша не было [75, 76].

Еще более неоднозначная ситуация с результатами исследований, посвященных тому или иному способу добавления химиотерапии к таргетной для повышения эффективности лечения. В первые исследования, такие как TRIBUTE, TALENT, INTACT-1, INTACT-2, CALGB 30406 включались пациенты независимо от наличия мутации в гене EGFR, что закономерно приводило к негативным результатам [88-99].

Исследование NEJ005 было первой работой, в которой критерием включения было наличие мутации в гене EGFR. В качестве химиотерапевтических агентов использовалась комбинация пеметрекседа и карбоплатина. а количество пациентов в каждой исследуемой группе варьировалось от 17 до 24 человек.

Несмотря на общие позитивные результаты, мощность исследования и отсутствие в нем группы контроля, которая бы принимала таргетную терапию в монорежиме, не дают воспринимать полученные результаты как в полной мере объективные [100,101].

В исследовании NEJ009 пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала комбинацию gefитиниба и комбинацию пеметрекседа с препаратом платины, другая монотерапию gefитинибом. Медиана ВВП достигла 20 месяцев при комбинированном подходе, что выше медианы ВВП, достигнутой

в исследовании FLAURA при монотерапии осимертинибом. Также наблюдалась тенденция к улучшению ОВ, но статистической значимости она не достигла [102,103]. В другом японском исследовании применялся иной подход к комбинированной терапии. Экспериментальная группа пациентов в течение первых двух месяцев получала монотерапию гефитинибом, затем прекращала ее, и через две недели пациентам, у которых не наблюдалось прогрессирования по результатам контрольного обследования, проводилось 3 курса химиотерапии по схеме доцетаксел и цисплатин. На время проведения химиотерапии таргетную терапию пациенты не получали. После окончания трех курсов терапии возобновлялся прием гефитиниба до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана ВВП составила 19,5 месяцев, а медиана ОВ 48,0 месяцев. Несмотря на обнадеживающий результат исследования, оценка преимуществ для пациентов с мутацией L858R в 21 экзоне остается неизвестной в связи с отсутствием подгруппового анализа и маленькой выборкой [105].

На конференции ASCO 2023 года были представлены результаты исследования AGAIN, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гефитинибом (250 человек) или осимертинибом (97 человек) с эффективностью интегрированной химиотерапии в лечение данными ИТК (251 и 96 человек соответственно). Дизайн исследования был построен таким образом, что экспериментальная группа получала терапию ИТК с 1 по 56 день, а затем проводилось 3 курса химиотерапии по схеме пеметрексед и карбоплатин/цисплатин. Пациенты, не имеющие прогрессирования заболевания по окончании химиотерапии затем, продолжали принимать изначальный таргетный препарат. Несмотря на улучшение показателя медианы ВВП, достичь статистически значимого увеличения медианы ОВ так и не удалось. Необходимо отметить то, что группы, принимавшие разные таргетные препараты, между собой не сравнивались, а также отсутствовал доступный подгрупповой анализ [106-108].

Также в 2023 году опубликованы новые предварительные результаты исследования FLAURA 2, исследования фазы 3 изучающего эффективность

применения осимертиниба в комбинации с химиотерапией по сравнению с монотерапией осимертинибом. Все пациенты были распределены 1:1 для приема осимертиниба с комбинацией пеметрекседа с цисплатином/карбоплатином и для приема осимертиниба в монорежиме. Выживаемость без прогрессирования была значительно выше в группе комбинации химиотерапии с осимертинибом, чем в группе осимертиниба в монорежиме (HR 0,62 [95% ДИ: 0,49; 0,79],  $p < 0,001$ ). Через 24 месяца 57% (95% ДИ от 50% до 63%) пациентов в группе осимертиниба-химиотерапии и 41% (95% ДИ от 35% до 47%) из группы осимертиниба были живы и без прогрессирования. Медиана ВВП при делеции в 19 экзоне составила 27,9 месяцев, при мутации L858R в 21 экзоне 24,7 месяцев. Данные по медиане ОВ остаются незрелыми [110, 111].

Учитывая спорность и неоднозначность результатов предыдущих исследований, посвященных данной проблематике, в наше исследование было принято решение включить только подгруппы пациентов, опухоль которых имеет мутацию L858R.

Мы предположили, что нестабильность активизации рецептора и приводящая к этому более низкая эффективность ИТК может быть преодолена комбинированным подходом к лечению за счет добавления химиотерапии. В качестве химиотерапевтического режима была выбрана комбинация паклитаксела и карбоплатина, как, во-первых, наиболее доступная и распространенная комбинация при лечении НМРЛ, а во-вторых, наименее изученная в рамках схожих предыдущих работ. Способ добавления химиотерапии к лечению I линии был выбран интегрированный (последовательный), а не конкурентный, также как наименее изученный подход.

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

ФГБУ "НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина" Минздрава России и ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России (Ростов-на-Дону). Пациенты экспериментальной группы получали ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 месяца лечения, затем прием таргетного препарата прекращался, и производилась оценка эффекта. При отсутствии прогрессирования болезни далее пациентам проводилось три курса химиотерапии по схеме паклитаксел  $175\text{мг}/\text{м}^2$  + карбоплатин АUC5 со стандартным интервалом в 21 день. После повторной оценки возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом. Из 23 пациентов, у одного наблюдалось 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. 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.

Группы пациентов были сбалансированы по возрасту, полу и распространенности заболевания. Наличие мутации в гене EGFR в опухолевой ткани у всех пациентов обеих групп определялось методом ПЦР.

Стабилизация процесса наблюдалась у 15 (68,18%) пациентов контрольной группе, у 7 (31,82%) удалось достичь частичного ответа, полных ответов на фоне монотерапии ИТК не было.

В экспериментальной группе оценка эффекта проводилась после двух месяцев таргетной терапии, после трех курсов химиотерапии, а затем на фоне второго блока лечения ИТК.

После первых двух месяцев таргетной терапии у 6 пациентов (27,27 %) достигнута частичная регрессия опухоли, у 16 пациентов (72,73%) стабилизация болезни. Применение курсов интегрированной химиотерапии позволили еще двум

пациентам достичь частичного ответа, таким образом, он был установлен у 8 пациентов (36,36%). Стабилизация болезни наблюдалась у 14 пациентов (63,64%), прогрессирования заболевания не зарегистрировано ни у одного пациента.

В дальнейшем на фоне второго блока приема таргетного препарата у 2 (9,09%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у пяти (22,72%) пациентов со стабилизацией болезни после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа. Таким образом, на фоне в полной мере проведенного экспериментального лечения наблюдалась следующая частота выявленного максимального эффекта: полная регрессия опухоли отмечена у 2 (9,09%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%) и у 9 (40,91%) пациентов стабилизация. Применение данного подхода по сравнению с монотерапией ИТК первого и второго поколения позволило увеличить частоту частичных ответов (31,82% в контрольной группе против 50% в экспериментальной), а также достичь двух полных ответов (в контрольной группе полных ответов на проводимое лечение не выявлено). Частота объективного ответа на лечение в экспериментальной и контрольной составила 59,09% и 31,82% соответственно ( $p=0,07$ ).

Однолетняя ВБП в экспериментальной и контрольной группе составила 90,90% и 54,54% соответственно ( $p=0,01$ ). Двухлетняя ВБП в экспериментальной и контрольной группе составила 45,45% и 13,63% ( $p=0,02$ ). 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.

Одному пациенту из экспериментальной группы была произведена смена таргетного препарата гефитиниба на афатиниб в связи с развившейся гепатотоксичностью 3-й степени без признаков прогрессирования заболевания, при этом его время на терапии гефитинибом составило 29 месяцев, а суммарное

время на таргетной терапии при переходе на афатиниб без признаков прогрессирования болезни на момент сбора данных составляло 56 месяцев.

У пациентов обеих групп наблюдались схожие локализации метастазирования при прогрессировании на I линии лечения. Самыми распространенными вариантами прогрессирования болезни являлись метастазы в контралатеральное легкое, плевру, лимфатические узлы или продолженный рост первичной опухоли. Метастазирование данного характера было зарегистрировано от 38,88% до 50% пациентов в каждой группе. Появление метастазов в ЦНС наблюдалось у 10 (45,45%) пациентов контрольной группы и у 5 (27,77%) экспериментальной ( $p=0,25$ ). Хотя значимой разницы в частоте метастазирования в головной мозг добиться не удалось, вероятно, при исследовании большей мощности она могла бы наблюдаться.

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

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, у второго редукции дозы химиотерапевтических агентов, у третьего пациента была разрешена симптоматическим лечением и не потребовала смены терапии или редукции дозы.

Все пациенты прослежены минимум до III линии терапии. В экспериментальной группе применении ИТК во II линии лечения статистически значимо снижало риск прогрессирования в 2,89 раза ( $p=0,02$ , HR 0,386 [95% ДИ: 0,132; 0,911]). 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]). Между целыми когортами пациентов контрольной и экспериментальной групп

независимо от варианта терапии II или III линии статистически значимых отличий в медиане ВВП выявлено не было.

В нашем исследовании минимум каждый 4-й пациент из перешедших на III линию терапии независимо от группы получил тот или иной таргетный препарат. Вероятно, можно сделать вывод, что применение таргетного лечения с интегрированием курсов химиотерапии в I линии не влияет на частоту возобновления/продолжения таргетной терапии.

Повторно протестировано на наличие мутаций в гене EGFR было 15 (83,33%) человек экспериментальной группы и 14 (63,63%) пациентов из контрольной. Добавление к таргетной терапии в I линии лечения химиотерапии не снизило частоту выявления мутации резистентности T790M после прогрессирования, в экспериментальной и контрольной группе 20% и 21,43% соответственно.

Летальный исход отмечен у 36 (81,81%) пациентов, включенных в исследование: у 20 (90,91%) участников контрольной группы и у 16 (72,72%) участников экспериментальной группы. Однолетняя ОВ в экспериментальной и контрольной группе составила 90,90% и 81,81% соответственно ( $p=0,38$ ). Двухлетняя ОВ в экспериментальной и контрольной группе составила 86,36% и 59,09% ( $p=0,04$ ).

Общая выживаемость пациентов в экспериментальной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,008$ , HR 0,467 [95% ДИ: 0,248; 0,881]), медиана общей выживаемости в контрольной группе составила 32 [95% ДИ: 23-44] месяца, в экспериментальной группе – 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] месяца. Нами было установлено, что продолжение лечения препаратами группы ИТК во II линии терапии статистически значимо увеличило общую выживаемость пациентов экспериментальной группы по сравнению с теми пациентами, которым назначался иной вариант лечения ( $p=0,016$ , HR 0,270 [95% ДИ: 0,097; 0,754]). При этом медиана ОВ между пациентами контрольной и экспериментальной группы, которые не получили

таргетную терапию во II линии не имела статистически значимых отличий ( $p=0.418$ , HR 0,730 [0,339; 1,576]).

Однако, из этих данных не следует, что вклад в увеличение ОВ 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. Для контрольной группы назначение таргетной терапии во II линии лечения не имело никакого влияния на продолжительность ОВ, несмотря на некоторую проявляющуюся тенденцию к увеличению ВВП на II линии терапии ( $p=0,636$ , HR 0,805 [95% ДИ: 0,339; 1,918]).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что экспериментальный вариант лечения позволил не только улучшить эффективность терапии I линии, но и повысить эффективность применения таргетных препаратов во II линии лечения, показав при этом приемлемый профиль токсичности и не влияя на частоту выявления мутации резистентности T790M.

## 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 она составила 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИТК – ингибитор тирозинкиназы

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ОВ – общая выживаемость

РФ – Российская Федерация

ЦНС – центральная нервная система

ЧОО – частота объективного ответа

AUC – area under curve (площадь под кривой)

CRR – complete response rate (частота полного ответа)

DCR – disease control rate (уровень контроля над заболеванием)

Del19ex - делеция в 19 экзоне гена EGFR

EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

FDA – Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

HR – hazard ratio (отношение рисков)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung H [et all.] // *CA Cancer J Clin.* – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263.
2. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study / Y. Zhang, S. Vaccarella, E. Morgan [et all.] // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol. 24. – № 11. – P. 1206-1218.
3. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung / S. Tjulandin, E. Imyanitov, V. Moiseyenko [et all.] // *Curr Med Res Opin.* – 2015. – Vol. 31. – № 6. – P. 1117-27.
4. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких / Н. Н. Мазуренко, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин [и др.] // *Молекулярная медицина.* – 2013. – № 6. – С. 55-59.
5. Сибилева О. Ю. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в тераностике заболевания (краткий обзор литературы) / О. Ю. Сибилева, Н. В. Ромашкина // *ВНМТ.* – 2023. – Т. 30. – № 2. – С. 92-96.
6. Сакаева Д. Д. Рецептор эпидермального фактора роста как мишень молекулярно-направленной терапии у непрелеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / Д. Д. Сакаева, М. Г. Гордиев // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 19. – С. 54-59.
7. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. L. Zhang, J. Q. Yuan, K. F. Wang [et all.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – № 48. – P. 78985–78993.
8. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis / F.

C. Kuan, L. T. Kuo, M. C. Chen [et all.] // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 113. – № 10. – P. 1519-1528.

9. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer / W. Hong, Q. Wu, J. Zhang, Y. Zhou // *Oncol Lett*. – 2019. – Vol. 18. – № 4. – P. 3887-3895.

10. First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Q. Wu, W. Luo, W. Li [et all.] // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – № 598265.

11. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой [и др.]; М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 – илл. – 276 с. – 270 экз. – ISBN 978-5-85502-298-8. – Текст: непосредственный.

12. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis / Y. Zhang, J. Sheng, S. Kang [et all.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. e107161.

13. Structural characterization of EGFR exon 19 deletion mutation using molecular dynamics simulation / M. Z. Tamirat, M. Koivu, K. Elenius, M. S. Johnson // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 9. – P. e0222814.

14. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity / C. H. Yun, T. J. Boggon, Y. Li [et all.] // *Cancer Cell*. – 2007. – Vol. 11. – № 3. – P. 217-227.

15. Eck M. J. Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of EGFR mutations in non-small cell lung cancer / M. J. Eck. C. H. Yun // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol. 1804. – № 3. – P. 559-566.

16. Impact of dermatologic adverse events induced by targeted therapies on quality of life / C. Charles, C. Bungener, D. Razavi [et all.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2016. – Vol. 101. – P. 158-168.

17. Сакаева Д. Д. Алгоритмы ведения пациентов с нежелательными явлениями на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR / Д. Д. Сакаева // *Медицинский совет.* – 2017. – №6. – С. 38-50.

18. Шатохина Е.А. Кожные токсические реакции при таргетной терапии: клинические проявления и коррекция / Е. А. Шатохина, К. В. Котенко, Л. С. Круглова // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 136-140.

19. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) / N. Thatcher, A. Chang, P. Parikh [et all.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – № 9496. – P. 1527-1537.

20. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial / R. Rosell, E. Carcereny, R. Gervais [et all.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13 – № 3. – P. 239-246.

21. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations / L. V. Sequist, J. C. Yang, N. Yamamoto [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 27. – P. 3327-3334.

22. Melosky B. Management of Common Toxicities in Metastatic NSCLC Related to Anti-Lung Cancer Therapies with EGFR-TKIs / B. Melosky, V. Hirsh // *Front Oncol.* – Vol. 4. – № 238.

23. Epidermal growth factor inhibits Ca(2+)-dependent Cl- transport in T84 human colonic epithelial cells/ J. M. Uribe, C. M. Gelbmann, A. E. Traynor-Kaplan, K. E. Barrett // *Am J Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – № 3. – P. 914-922.

24. Реутова Е.В. Таргетная терапия больных немелкоклеточным раком лёгкого: наиболее частые осложнения и принципы их коррекции / Е. В. Реутова,

К. П. Лактионов, М. С. Ардзинба // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 6. – С. 300-306.

25. Takeda M. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with epidermal growth factor receptor gene mutation-positive lung cancer / M. Takeda, K. Nakagawa // *Mol Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 3-6.

26. Gefitinib-induced intestinal obstruction in advanced non-small cell lung carcinoma: A case report / Y. C. Liang, G. Wu, J. Cheng [et all.] // *Oncol Lett.* – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 1277-1280.

27. Takeda M. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer / M. Takeda, I. Okamoto, K. Nakagawa // *Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 88. – № 1. – P. 74-79.

28. Shah R. R. Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology / R. R. Shah, D. R. Shah // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42. – № 2. – P. 181-198.

29. Shah R. R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives / R. R. Shah, J. Morganroth, D. R. Shah // *Drug Saf.* – 2013. – Vol. 36. – № 7. – P. 491-503.

30. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism / T. Kijima, T. Shimizu, S. Nonen [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 19. – P. e588-590.

31. Sudden onset of interstitial lung disease induced by gefitinib in a lung cancer patient with multiple drug allergy / K. Aoe, A. Hiraki, T. Murakami [et all.] // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – № 1B. – P. 415-418.

32. Elevated transforming growth factor-alpha levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome / D. K. Madtes, G. Rubenfeld, L. D. Klima [et all.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – № 2. – P. 424-430.

33. Остроумова О. Д. Лекарственно-индуцированная эозинофилия / О. Д. Остроумова, Е. Ю. Шахова, А. И. Кочетков // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 176-189.

34. Воржева И. И. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения / И. И. Воржева, Б. А. Черняк // Практическая пульмонология. – 2018. – №2. – С. 59-68.

35. The DRESS syndrome: a literature review / P. Cacoub, P. Musette, V. Descamps [et all.] // Am J Med. – 2011. – Vol. 124. – № 7. – P. 588-597.

36. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm / A. M. Calle, N. Aguirre, J. C. Ardila, R. Cardona Villa // World Allergy Organ J. – 2023. – Vol. 16. – №3. – P. 100673.

37. Safety Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of FDA Adverse Event Reporting System / J. Huang, L. Meng, B. Yang [et all.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 4803.

38. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC / Y. L. Wu, N. Saijo, S. Thongprasert [et all.] // Lung Cancer. – 2017. – Vol. 104. – P. 119-125.

39. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) / M. Fukuoka, Y. L. Wu, S. Thongprasert [et all.] // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – № 21. – P. 2866-74.

40. Ряженев В.В. Клинико-экономическая оценка разных стратегий лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутаций в гене EGFR / В. В. Ряженев, С. Г. Горохова // Современная Онкология. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 84-89.

41. Слетина С. Ю. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста в лечении немелкоклеточного рака лёгких / С. Ю. Слетина, Е. В. Поддубская // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 1. – С. 50-54.

42. Тюляндин С. А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2. – С. 41-48.

43. A comparative study on erlotinib & gefitinib therapy in non-small cell lung carcinoma patients / P. Thomas, B. Vincent, C. George [et all.] // Indian J Med Res. – 2019. – Vol. 150. – № 1. – P. 67-72.

44. Hirsh V. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib / V. Hirsh // BioDrugs. – 2015. – Vol. 29. – № 3. – P. 167-183.

45. Карабина Е. В. Афатиниб в лечении метастатической и местнораспространенной аденокарциномы легкого с наличием мутации EGFR: новые грани изученных возможностей / Е. В. Карабина, Л. Н. Любченко, М. М. Давыдов // Медицинский совет. – 2017. – № 14. – С. 46-55.

46. Большакова С. А. Новое поколение ингибиторов тирозинкиназы: афатиниб / С. А. Большакова, Ю. М. Бычков // Вестник РНЦПР. – 2018. – № 3. – С. 29-35.

47. Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных / А. Ф. Насретдинов, К. В. Меньшиков, А. В. Султанбаев [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – №3. – С. 340-344.

48. Yu H. A. Targeted therapies: Afatinib--new therapy option for EGFR-mutant lung cancer / H. A. Yu, W. Pao // Nat Rev Clin Oncol. – 2013. – Vol. 10. – P. 551-552.

49. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings / R. D. Harvey, V. R. Adams, T. Beardslee, P. Medina // J Oncol Pharm Pract. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 1461-1474.

50. Степанченко М. В. Афатиниб: новые возможности терапии рака легкого с наличием активирующих мутаций EGFR / М. В. Степанченко, В. Г. Зайцев, С. Л. Гуторов // Медицинский совет. – 2015. – № 8. – С. 50-54.

51. Первый клинический опыт применения афатиниба в России / К. К. Лактионов, М. В. Перегудова, В. В. Бредер [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – №10. – С. 66-72.

52. 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, randomised controlled trial / K. Park, E. H. Tan, K. O'Byrne [et all.] // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – № 5. – P. 577-589.

53. Carpenter R. L. Dacomitinib, an emerging HER-targeted therapy for non-small cell lung cancer / R. L. Carpenter, H. W. Lo // J Thorac Dis. – 2012. – Vol. 4. – № 6. – P. 639-642.

54. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial / Y. L. Wu, Y. Cheng, X. Zhou [et all.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – № 11. – P. 1454-1466.

55. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations / T. S. Mok, Y. Cheng, X. Zhou [et all.] // Drugs. – 2021. – Vol. 81. – № 2. – P. 257-266.

56. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Results from a randomized, open-label, phase 3 trial (ARCHER 1050) / Y. Cheng, T. S. Mok, X. Zhou [et all.] // Lung Cancer. – 2021. – Vol. 154. – P. 176-185.

57. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations / T. S. Mok, Y. Cheng, X. Zhou [et all.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. – № 31. – P. 3725.

58. Mechanisms of resistance to Osimertinib / C. Lazzari, V. Gregorc, N. Karachaliou [et all.] // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 2851-2858.

59. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого EGFRm в головном мозге / Д. Р. Насхлеташвили, В. А. Горбунова, М. Б. Бычков [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2018. – № 2. – С. 22-30.

60. Казакова С. С. Клинический случай лечения осимертинибом при метастазах головного мозга / С. С. Казакова, Е. В. Душина // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2022. – Т. 30. – № 1. – С. 101-107.

61. Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого / Е. В. Реутова, К. П. Лактионов, Д. И. Юдин [и др.] // *Современная онкология.* – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 17-20.

62. Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого / Е. В. Реутова, К. К. Лактионов, Д. И. Юдин, М. С. Ардзинба // *Медицинский совет.* – 2019. – №19. – С. 51-56.

63. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study / Y. Cheng, Y. He, W. Li [et all.] // *Target Oncol.* – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 165-176.

64. Имянитов Е. Н. Возможности для замены противоопухолевых лекарственных препаратов / Е. Н. Имянитов, С. А. Проценко, Т. Ю. Семиглазова // *Вопросы онкологии.* – 2022. – Т. 68. – № 6. – С. 833-838.

65. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC / S. S. Ramalingam, J. Vansteenkiste, D. Planchard [et all.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 1. – P. 41-50.

66. Осимертиниб и рутинная практика: опыт применения препарата в различных клинических ситуациях при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене EGFR / С. В. Орлов, П. Л. Балдин, Н. В. Дюжева [и др.] // *Современная Онкология.* – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 41-49.

67. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903 / K. Ito, M. Morise, K. Wakuda [et all.] // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6. – № 3. – P. 100115.

68. AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib Versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations / S. Lu, X. Dong, H. Jian [et all.] // *J Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 40. – № 27. – P. 3162-3171.

69. Efficacy of Aumolertinib (HS-10296) in Patients With Advanced EGFR T790M+ NSCLC: Updated Post-National Medical Products Administration Approval Results From the APOLLO Registrational Trial / S. Lu, Q. Wang, G. Zhang [et all.] // *J Thorac Oncol*. – 2022. – Vol. 17. – № 3. – P. 411-422.

70. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer / T. S. Mok, Y. L. Wu, M. J. Ahn [et all.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376. – № 7. – P. 629-640.

71. Transient antiangiogenic treatment improves delivery of cytotoxic compounds and therapeutic outcome in lung cancer / S. Chatterjee, C. Wieczorek, J. Schöttle [et all.] // *Cancer Res*. – 2014. – Vol. 74. – № 10. – P. 2816-2824.

72. Stylianopoulos T. Reengineering the Physical Microenvironment of Tumors to Improve Drug Delivery and Efficacy: From Mathematical Modeling to Bench to Bedside / T. Stylianopoulos, L. L. Munn, R. K. Jain // *Trends Cancer*. – 2018. – Vol. 4. – № 4. – P. 292-319.

73. Goel H. L. VEGF targets the tumour cell / H. L. Goel, A. M. Mercurio // *Nat Rev Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – № 12. – P. 871-882.

74. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR / С. В. Орлов, А. М. Ложкина, С. В. Одинцова [и др.] // *Медицинский совет*. – 2019. – № 10. – С. 64-71.

75. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations

(JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study / T. Seto, T. Kato, M. [et all.] // *Nishio Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. 1236-1244.

76. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial / H. Saito, T. Fukuhara, N. Furuya [et all.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 625-635.

77. EGFR-TKI plus bevacizumab versus EGFR-TKI monotherapy for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-A propensity score matching analysis / J. S. Tsai, P. L. Su, S. C. Yang [et all.] // *J Formos Med Assoc.* – 2021. – Vol. 120. – № 9. – P. 1729-1739.

78. Борисова Е.И. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая / Е. И. Борисова, С. Л. Гуторов, М. Е. Абрамов // *Медицинский совет.* – 2019. – № 19. – С. 38-43.

79. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study / Q. Zhou, C. R. Xu, Y. Cheng [et all.] // *Cancer Cell.* – 2021. – Vol. 39. – № 9. – P. 1279-1291.

80. Hafner S. First-line anti-VEGF plus EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC: adding the ARTEMIS trial to the puzzle of current evidence / S. Hafner // *Sig Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. 417.

81. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / K. Nakagawa, E. B. Garon, T. Seto [et all.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – № 12. – P. 1655-1669.

82. Борисова Е.И. Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR / Е. И. Борисова, С. Л. Гуторов // *Медицинский совет.* – 2021. – № 9. – С. 42-47.

83. RELAY+: Exploratory Study of Ramucirumab Plus Gefitinib in Untreated Patients With EGFR-Mutated Metastatic NSCLC / M. Nishio, K. Nishio, M. Reck [et all.] // *JTO Clin Res Rep.* – 2022. – Vol. 3. – № 4. – P. 100303.

84. Исследование RELAY- эрлотиниб в комбинации с рамуцирумабом или плацебо при EGFR-мутированном метастатическом НМПЛ: результаты в зависимости от типа мутации EGFR / Н. Казухико, Э. Надал, Э. Гарон [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2021. – Т. 11. – №3s1. – С. 40-41.

85. The benefit of anti-angiogenic therapy in EGFR exon 21 L858R mutant non-small cell lung cancer patients: a retrospective study / L. You, X. Zheng, D. Deng [et all.] // *Sci Rep Vol.* – 2022. – Vol. 12. – № 14624.

86. Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus Standard-of-Care Treatment Beyond Disease Progression in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The AvaALL Randomized Clinical Trial / C. Gridelli, J. de Castro Carpeno, A. C. Dingemans [et all.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – № 12. – P. 1792.

87. When to add anti-angiogenesis drugs to EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer patients: a real-world study from Taiwan / C. L. Chen, S. T. Wang, W. C. Liao [et all.] // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 571.

88. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer / R. S. Herbst, D. Prager, R. Hermann [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 5892-5899.

89. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial / U. Gatzemeier, A. Pluzanska, A. Szczesna [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – № 12. – P. 1545-1552.

90. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1 / G. Giaccone, R. S. Herbst, C. Manegold [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – № 5. – P. 777-784.

91. Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis / J. L. Xu, B. Jin, Z. H. Ren [et all.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. e0131278.

92. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2 / R. S. Herbst, G. Giaccone, J. H. Schiller [et all.] // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22. – № 5. – P. 785-794.

93. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer / T. S. Mok, Y. L. Wu, C. J. Yu [et all.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – №30. – P. 5080-5087.

94. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor inhibitors on cisplatin in non-small cell lung cancer cells / H. Yamaguchi, J. L. Hsu, C. T. Chen [et all.] // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 845-854.

95. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer / F. R. Hirsch, F. Kabbinavar, T. Eisen [et all.] // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – № 26. – P. 3567-3573.

96. Combined chemotherapy (CT) and erlotinib (E) as a first-line treatment of EGFR-mutated (EGFR M) NSCLC / E. Dudnik, J. Lopategui, M. Chevarie-Davis [et all.] // JCO. – 2014. – Vol. 32. – P. e19076.

97. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial / Y. L. Wu, J. S. Lee, S. Thongprasert [et all.] // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – № 8. – P. 777-786.

98. Zheng Y. Intercalated chemotherapy and erlotinib: a viable first-line option for patients with advanced NSCLC? / Y. Zheng, N. Xu, J. Zhou J. // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – № 11. – P. e438.

99. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung

adenocarcinoma: CALGB 30406 trial / P. A. Jänne, X. Wang, M. A. Socinski [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – № 17. – P. 2063-2069.

100. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 / S. Sugawara, S. Oizumi, K. Minato [et all.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 888-894.

101. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations / S. Oizumi, S. Sugawara, K. Minato [et all.] // *ESMO Open.* – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. e000313.

102. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study / Y. Hosomi, S. Morita, S. Sugawara [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – № 2. – P. 115-123.

103. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR / E. Miyauchi, S. Morita, A. Nakamura [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – № 31. – P. 3587-3592.

104. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы EGFR и их комбинированных режимов при EGFR ассоциированном НМРЛ / Ф. В. Моисеенко, А. А. Богданов, Н. М. Волков [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 5-30.

105. Phase II study of gefitinib and inserted cisplatin plus docetaxel as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor activating mutation / S. Kanda, Y. Ohe, H. Horinouchi [et all.] // *JCO.* – Vol. 31. – P. 8064-8064.

106. A phase III study comparing EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy and EGFR-TKI with inserted cisplatin (CDDP) plus pemetrexed (PEM) as

a first-line treatment in patients (pts) with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) harboring EGFR activating mutation (EGFR-NSqNSCLC): JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study / S. Kanda, S. Niho, T. Kurata [et all.] // JCO. – 2023. – Vol. 41. – P. LBA9009-LBA9009.

107. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy / S. Kanda, H. Horinouchi, Y. Fujiwara [et all.] // Lung Cancer. 2015. – Vol. 89. – № 3. – P. 287-293.

108. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / J. C. Soria, Y. Ohe, J. Vansteenkiste [et all.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – № 2. – P. 113-125.

109. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study / R. Saito, S. Sugawara, R. Ko [et all.] // Eur J Cancer. – 2023. – Vol. 185. – P. 83-93.

110. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC / D. Planchard, P. A. Jänne, Y. Cheng [et all.] // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389. – № 21. – P. 1935-1948.

111. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S. B. Osimertinib with Chemotherapy in EGFR-Mutated NSCLC / S. B. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S. K. Badrising, S. Burgers // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 390. – № 5. – P. 478.