

Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИИ ГЕНА EGFR

С.В. ОРЛОВ, А.М. ЛОЖКИНА, С.В. ОДИНЦОВА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, М.А. УРТЕНОВА, Е.А. ФИЛИПОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Информация об авторах:

Орлов Сергей Владимирович – чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: orloff-sv@mail.ru

Ложкина Александра Михайловна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: spoonkina@inbox.ru

Одінцова Светлана Валентиновна – к.м.н., врач-онколог, КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального госу-

дарственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: odin-svet@yandex.ru +

Свириденко Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: maria_sviridenko@list.ru

Черемных Антонина Оскарловна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: cheremnikh82@mail.ru
Уртенова Магарипа Анзоровна – младший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Клиники экстренной хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: urtenova@mail.ru

Филиппова Елена Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: helen-doc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные об эффективности эрлотиниба в лечении НМРЛ при наличии мутации гена EGFR. Показаны его преимущества по сравнению с химиотерапией в отношении выживаемости, качества жизни и переносимости лечения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками и другим таргетным препаратом – ингибитором VEGF – бевацизумабом. Рассмотрен клинический случай EGFR-позитивного НМРЛ и его лечение эрлотинибом. Изучены пути преодоления резистентности к проводимому лечению. Применение эрлотиниба следует рассматривать как один из стандартных методов первой и последующих линий терапии у пациентов с НМРЛ в поздних стадиях с подтвержденными мутациями гена EGFR.

Ключевые слова: рак легкого, мутации EGFR, эрлотиниб

Для цитирования: Орлов С.В., Ложкина А.М., Одінцова С.В., Свириденко М.А., Черемных А.О., Уртенова М.А., Филиппова Е.А. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR. *Медицинский совет.* 2019; 10: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-64-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma IN THE PRESENCE OF EGFR GENE MUTATION

Sergey V. ORLOV, Alexandra M. LOZHKINA, Svetlana V. ODINTSOVA, Maria A. SVYRIDENKO, Antonina O. CHEREMNYKH, Magaripa A. URTENOVA, Elena A. FILIPPOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6-8

Author credentials:

Orlov Sergey Vladimirovich – member of the Correctional Committee of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Clinical Oncology

Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation; tel.: +7(918) 603-48-38; e-mail: orloff-sv@mail.ru
Lozhkina Alexandra Mikhailovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology

Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Odintsova Svetlana Valentinovna – Cand. of Sci. (Med), Oncologist, CDC of the Scientific Clinical Center of Interstitial and Orphanic Lung Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sviridenko Maria Alexandrovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Cheremnykh Antonina Oskarovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Urtenova Magaripa Anzorovna – Junior Researcher of the Department of Thoracic Surgery of the Clinic of Emergency Surgery and Emergency Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Filippova Elena Aleksandrovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

The article presents data on the efficacy of erlotinib in the treatment of NSCLC in the presence of EGFR gene mutation. Its advantages over chemotherapy in terms of survival, quality of life, and tolerability of treatment, both as monotherapy and in combination with cytostatics and other targeted drug – VEGF inhibitor – Bevacizumab, are shown. A clinical case of EGFR-positive NSCLC and its treatment with erlotinib was considered. Ways of overcoming resistance to treatment are studied. The use of erlotinib should be considered as one of the standard methods of first and subsequent therapy in patients with NSCLC in later stages with confirmed mutations of the EGFR gene.

Keywords: lung cancer, EGFR mutations, erlotinib

For citing: Orlov S.V., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sviridenko M.A., Cheremnykh A.O., Urtenova M.A., Filippova E.A. Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma in the presence of EGFR gene mutation. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-64-71>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире заболевает более 1 млн человек, в России – около 60 000. При этом прогноз заболевания за последние 20 лет радикально не изменился: 5-летняя выживаемость при всех стадиях увеличилась всего на 2% – с 13 до 15 [1–3].

В связи с тем, что стандартная химиотерапия оказывает умеренное влияние на увеличение продолжительности жизни при распространенном НМРЛ надежды на улучшение результатов связаны с молекулярно-направленной (таргетной) терапией, важнейшей мишенью которой является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В настоящее время с целью его блокады используется несколько препаратов – гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и осимертиниб. Одним из наиболее эффективных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR остается эрлотиниб. Эрлотиниб является препаратом молекулярно нацеленного действия, высокоспецифично блокирующим тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста, играющего важную роль в развитии опухоли, ее росте, ангиогенезе и метастазировании. Механизм действия эрлотиниба коренным образом отличается от химиотерапевтических средств, которые нарушают деление не только опухолевых, но и других нормальных клеток организма, вызывая такие тяжелые побочные эффекты, как анемия, нейтропения, выраженная слабость и др. Эрлотиниб

доказала свою эффективность в широкой популяции больных распространенным НМРЛ (независимо от пола, расы и гистологического типа опухоли) в ходе 2 крупномасштабных исследований III и IV фаз (BR.21 и TRUST) с вовлечением более 7 700 больных. В ходе этих исследований было показано значительное увеличение основных показателей эффективности с высокой степенью статистической значимости при применении эрлотиниба у больных НМРЛ [4–6].

Несмотря на то, что гиперэкспрессия EGFR выявляется у подавляющего большинства больных НМРЛ, и то, что клинический эффект и улучшение выживаемости при терапии эрлотинибом наблюдались во всех группах больных, независимо от гистологии, значительная регрессия опухоли была отмечена только у 10–15% общей популяции больных НМРЛ. Анализ клинических исследований показал, что объективный ответ на лечение эрлотинибом наиболее часто встречался при аденокарциноме у некурящих женщин. При молекулярно-генетическом исследовании образцов опухоли этих больных выявлена корреляция между чувствительностью к эрлотинибу и наличием активирующей мутации гена EGFR. Обнаружение мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста у некурящих лиц было самым значительным открытием, сделанным в последние годы в патогенезе НМРЛ [7–10].

С тех пор, как в 2004 г. были открыты активирующие мутации гена EGFR, в лечении больных НМРЛ отмечен выраженный прогресс. Выживаемость больных НМРЛ с мутацией гена EGFR увеличилась с 10 до 30 месяцев.

Несколько рандомизированных клинических испытаний показали, что эрлотиниб в качестве первой линии для НМРЛ EGFR+ позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией [11, 12]. Вместе с тем большинство пациентов, изначально чувствительных к ИТК, в течение 10–12 месяцев становятся устойчивы к ним. Причиной развивающейся резистентности становятся, как правило, вторичные мутации, наиболее частые – T790M в экзоне 20 EGFR (50% случаев) или усиление активности MET гена [1, 13, 14]. Таким образом, перед клиницистами встала задача преодоления развития резистентности к ИТК и разработки новой стратегии лечения НМРЛ EGFR+. Перспективным направлением являются альтернативные методы лечения, такие как применение ИТК второго и третьего поколения, новых антител к EGFR, различных ингибиторов MET, белков теплового шока 90 (HSP90), новых иммунотерапевтических агентов (анти-PD1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 антитела) [15–18]. Тем не менее эффективность этих методов лечения должна быть установлена в проходящих в настоящее время клинических испытаниях, после чего в ближайшие 3–5 лет они появятся в нашем арсенале.

Одним из направлений, доступным уже сейчас, является комбинированное применение ИТК и химиотерапии или комбинированное применение двух таргетных препаратов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРЛОТИНИБА И ХИМИОТЕРАПИИ

Следует вспомнить, что исторически, еще до открытия EGFR-мутации, именно одновременное применение эрлотиниба и gefитиниба исследовалось в рандомизированных исследованиях TRIBUTE, TALENT и INTACT-1 и 2 [19, 20].

● **Таблица 1.** Ответ на терапию и показатели выживаемости в общей популяции в исследовании FASTACT-II

● **Table 1.** Therapy response and survival rates in the general population in the FASTACT-II study

	ХТ + эрлотиниб (n = 226)		ХТ + плацебо (n = 225)		p
	n	%	n	%	
Объективный ответ	97	42,9	41	18,2	<0,0001
Полный ответ	3	1,3	1	0,4	0,4309
Частичный ответ	94	41,6	40	17,8	<0,0001
Объективный ответ*	99	44	35	16	<0,0001
Стабилизация заболевания	85	37,6	138	61,3	<0,0001
Контроль заболевания	182	80,5	179	79,6	0,7781
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.*	10,0		7,4		HR 0,58, p < 0,0001
Медиана общей выживаемости, мес.*	18,3		15,2		HR 0,79, p = 0,0420

* По оценке независимых исследователей.

В результате одновременной комбинированной терапии не удалось улучшить ответ опухоли или выживаемость. Было высказано предположение, что причиной этого является не синергичное, а антагоничное действие этих двух противоопухолевых агентов. ИТК, вызывая арест в фазе G1 клеточного цикла, уменьшают пролиферативную активность опухолевых клеток и снижают эффективность химиотерапии. В связи с этим была предложена методика, которая была подтверждена доклиническими исследованиями, основанная на последовательном или прерывистом применении химиотерапии и ИТК [21].

При проведении исследования FASTACT-II при лечении больных НМРЛ применена именно такая схема сочетания химиотерапии и ИТК – режим последовательного назначения химиотерапии (цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC × 5 в 1-й день и гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели, эрлотиниб 150 мг внутрь в 15–28-й дни, всего 6 курсов). Всем пациентам из группы плацебо после прогрессии во второй линии назначался эрлотиниб. Исследование проводилось в странах Азии (Китай, Индонезия, Южная Корея, Филиппины, Тайвань). Результаты лечения 154 больных в рамках исследования II фазы были опубликованы в 2009 г. Применение последовательного режима химиотерапии и эрлотиниба привело к достоверному увеличению частоты ответа опухоли с 24,4 до 35,5% и выживаемости без прогрессии с 5,5 до 7,2 мес. Достоверной разницы в общей выживаемости отмечено не было. Положительные результаты II фазы исследования вдохновили авторов на проведение III фазы, в которую был включен 451 пациент НМРЛ IIIb/IV стадии. Исследование проводилось в 2009–2010 гг. У большинства больных (76%) была аденокарцинома, 49% не курили. Мутация EGFR была обнаружена у 97 (40%) больных, при этом молекулярно-генетический анализ был выполнен только у половины больных.

Токсичность терапии в группе эрлотиниба была несколько больше за счет увеличения случаев кожной сыпи и диареи, в остальных показателях нежелательных явлений были стандартны и сопоставимы.

Результаты лечения общей группы больных показали достоверное увеличение частоты объективного ответа (42,9 vs 18,2%) и выживаемости без прогрессии (10,0 vs 7,4 мес.) и тенденцию к увеличению общей выживаемости (18,3 vs 15,2) (табл. 1).

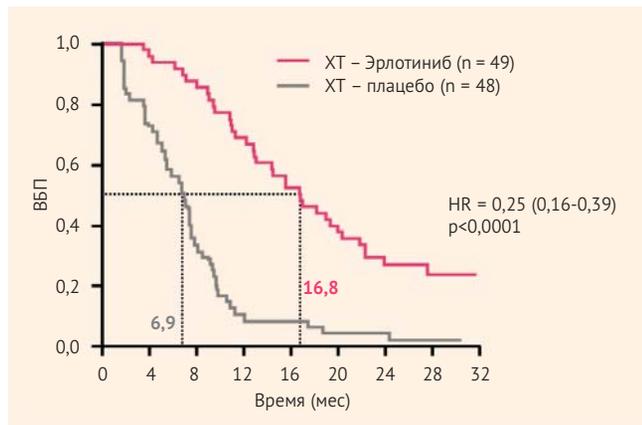
Наиболее выдающиеся результаты были получены в подгруппе пациентов с EGFR-мутациями: сочетание химиотерапии с последовательным эрлотинибом значительно увеличивало выживаемость без прогрессирования заболевания (16,8 vs 6,9 мес.) и медиану общей выживаемости (31,4 vs 20,6 мес.) (рис. 1, 2).

Частота объективного эффекта в подгруппе пациентов с наличием мутаций EGFR составила 84%. Эти впечатляющие цифры являются максимальными для лечения НМРЛ на сегодняшний день (табл. 2).

Идея комбинированной терапии ИТК первого поколения с химиотерапией основана на понимании того, что неизбежная прогрессия первоначально высокочувствительной к лечению опухоли развивается различными

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в подгруппе пациентов с наличием мутации EGFR

● **Figure 1.** Survival rate without progression in the subgroup of patients with EGFR mutations



● **Таблица 2.** Показатели ответа на терапию и выживаемость в популяции с наличием мутаций EGFR в исследовании FASTACT-II

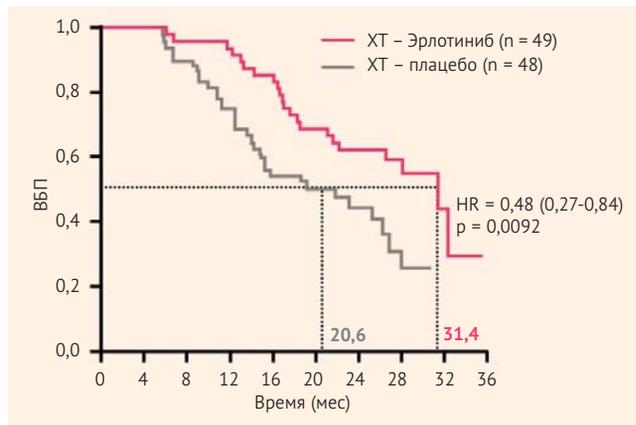
● **Table 2.** Therapy response and survival rates in a population with EGFR mutations in FASTACT-II

	ХТ + эрлотиниб (n = 49)		ХТ + плацебо (n = 48)		p
	n	%	n	%	
Объективный ответ	41	84	7	15	<0,0001
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	16,8		6,9		HR 0,25, p < 0,0001
Медиана общей выживаемости, мес.	31,4		20,6		HR 0,48, p = 0,0092

путями вследствие ее поликлональности. Так, в исследовании Z. Chen при биопсии различных очагов у одного больного было выявлено расхождение по статусу EGFR в 13,9% случаев. Наиболее часто – в 24,4% гетерогенны были множественные легочные образования, в 14,3% отличались первичная опухоль и отдаленные метастазы, в 10,2% – первичная опухоль и региональные лимфатические узлы. Воздействие на эти различные клоны должно быть мультимодальным, включая в себя различные виды лекарственной терапии, а также хирургию и лучевую терапию. В связи с этим в настоящее время проводятся несколько многоцентровых исследований, изучающих различные режимы комбинированного применения ИТК, химиотерапии, иммунотерапии и лучевой терапии. Следует отметить, что в большинстве этих исследований в качестве цитостатика применяется пеметрексед как наиболее эффективный химиотерапевтический агент. Как показали работы Giovannetti et al., Wu et al., его эффективность связана с более низким уровнем экспрессии тимидилатсинтетазы в EGFR+ опухоли по сравнению с «диким» типом аденокарциномы. Это делает оправданным назначение пеметрекседа как препарата выбора при прогрессии опухоли на фоне приема эрлотиниба [22–24].

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в подгруппе пациентов с наличием мутации EGFR

● **Figure 2.** Overall survival rate in the subgroup of patients with EGFR mutations



КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

На конгрессе ASCO-2014 были представлены результаты исследования, в котором сравнивалась эффективность комбинированного лечения эрлотинибом и бевацизумабом по сравнению с монотерапией эрлотинибом у пациентов, не получавших ранее лечения по поводу распространенного неплоскоклеточного НМРЛ с мутацией рецептора EGFR [25].

154 пациента были рандомизированы в группы:

1. Эрлотиниб (150 мг/ежедневно) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели), n = 77.
2. Эрлотиниб (150 мг/ежедневно), n = 77.

Лечение проводилось до прогрессирования болезни или до развития неприемлемой токсичности. Главным критерием эффективности были различия между группами в медиане выживаемости без прогрессирования, оцениваемой независимым комитетом. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, общую выживаемость, безопасность, качество жизни.

Результаты исследования представлены в *таблице 3*.

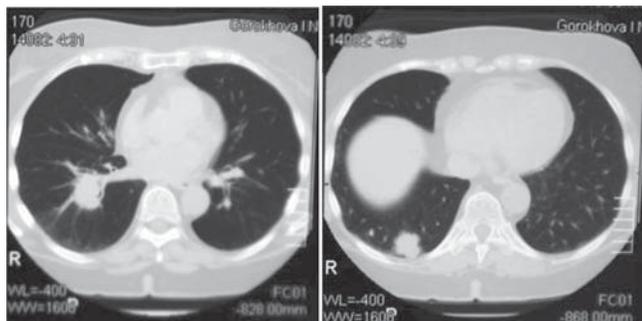
● **Таблица 3.** Результаты исследования

● **Table 3.** Survey results

	Эрлотиниб + бевацизумаб	Эрлотиниб
ВБП в общей группе (главный критерий), медиана, мес.	16,0	9,7
	HR 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79; p = 0,0015	
ВБП у пациентов с делецией в экзоне 19, медиана, мес.	18,0	10,3
ВБП у пациентов с мутацией в L858R, медиана, мес.	13,9	7,1
Частота ответов, %	69,3	63,6
Частота появления сыпи 3–4-й ст. токсичности, %	25,3	19,5
Частота кровотечений 3–4-й ст. токсичности, %	2,7	0

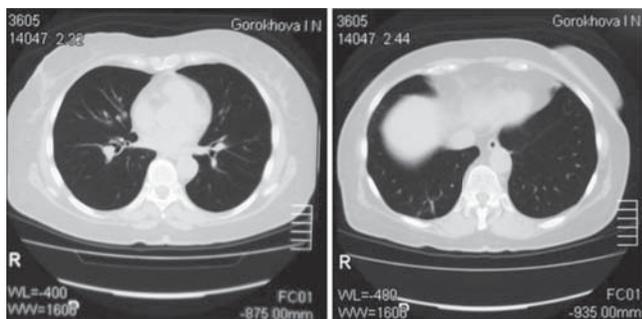
● **Рисунок 3.** Компьютерная томография грудной клетки больной Г. до начала лечения

● **Figure 3.** Computed tomography of the chest of patient G. before treatment



● **Рисунок 4.** Компьютерная томография грудной клетки больной Г. через 10 месяцев

● **Figure 4.** Computed tomography of the chest of patient G. in 10 months



Авторы сделали вывод, что комбинация эрлотиниба и бевацизумаба приводит к лучшим результатам ВБП у пациентов с распространенным НМРЛ и мутациями EGFR, не получавших ранее лечения.

В клинике онкологии СПбГМУ начиная с 2006 г. все больные НМРЛ направляются на исследование мутационного статуса EGFR. Проведение анализа выполняется в лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (заведующий лабораторией – профессор Имянитов Е.Н.). Исследование выполняется по методике, разработанной в лаборатории, основанной на выделении ДНК из срезов парафиновых блоков с помощью депарафинизации и лизиса ткани протеиназой. В течение последних 12 лет было обследовано 542 больных, выявлены мутации в 19-м и 21-м экзоне гена EGFR у 103 больных, что составило 19% из всех обследованных больных неплоскоклеточным НМРЛ. Подавляющее большинство составили женщины, курение в анамнезе было только у 25% больных.

Эрлотиниб был использован в качестве первой линии у 22 больных, во второй и третьей линиях терапии – у 81 больного НМРЛ. При наличии мутации гена EGFR отмечен выраженный клинический эффект – объективный ответ (полная и частичная регрессия) в 75% случаев, стабилизация – у 25% больных.

Эффективность лечения характеризует следующий *клинический пример*: больная Г., 74 года, ECOG-статус 2, не курит.

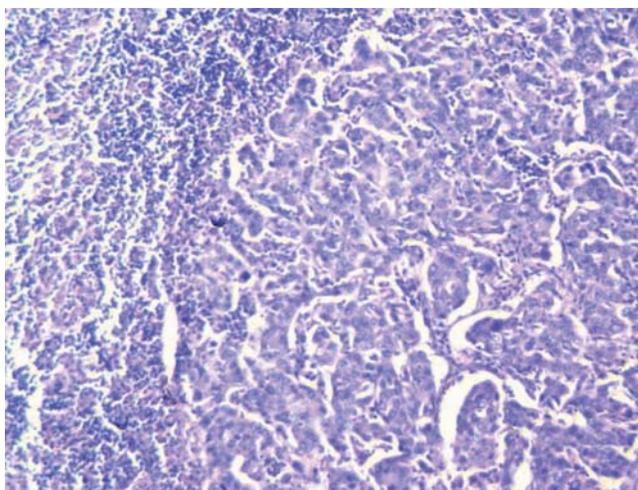
Первые клинические симптомы опухоли легкого появились в мае 2008 г. – нарастающий сухой кашель, слабость. В ноябре в связи с указанными жалобами выполнена рентгенография грудной клетки и УЗИ брюшной полости. При УЗИ выявлено образование в воротах печени, изменения на рентгенограммах не были расценены как онкопатология. Больная была направлена для дальнейшего обследования в торакальное хирургическое отделение ПСПбГМУ, где был установлен окончательный диагноз «аденокарцинома нижней доли правого легкого с метастазированием в лимфатические узлы ворот печени, средостения и внутридолевым метастазом. T4N2M1, IV стадия» (рис. 3). С января по май 2009-го больная получила 6 курсов ПХТ по схеме «Гемзар (2250 мг в 1-й и 8-й дни) – Цисплатин (153 мг в 1-й день)». Отмечен частичный регресс заболевания в виде уменьшения размеров очагов в легких и воротах печени на 35%. С июня 2009 г. больная начала получать эрлотиниб в дозе 150 мг/сут. Через четыре месяца отмечен полный регресс опухоли (рис. 4). В связи с возможным резидуальным опухолевым процессом 19 ноября 2009 г. выполнена операция – резекция нижней доли правого легкого с региональной лимфодиссекцией. Послеоперационный период протекал без осложнений, прием эрлотиниба был возобновлен на 5-е сутки.

Первичное патоморфологическое исследование: при микроскопическом исследовании биопсии бронха выявляется умеренно-дифференцированная аденокарцинома на фоне хронического бронхита с многоядной гиперплазией эпителия (рис. 5). При молекулярно-генетическом исследовании опухоли обнаружена мутация в 19-м экзоне гена EGFR (EGFRex19del).

Послеоперационное патоморфологическое исследование. Макроскопически: нижняя доля правого легкого размерами 11 x 10 x 6 см. В толще S10 участок плотной ткани звездчатой формы серо-белого цвета в виде узла размерами 3,5 x 3,0 x 3,2 см, располагающийся субплеврально.

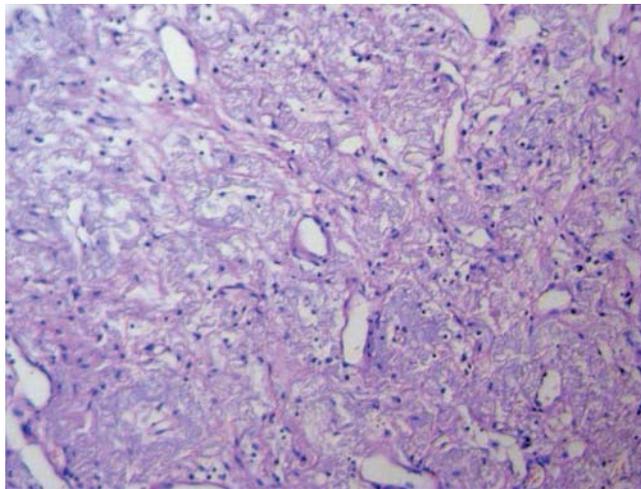
● **Рисунок 5.** Умеренно-дифференцированная аденокарцинома легкого. Окраска гематоксилином-эозином, ×120

● **Figure 5.** Moderately differentiated lung adenocarcinoma. Coloration with hematoxylin eosin, ×120



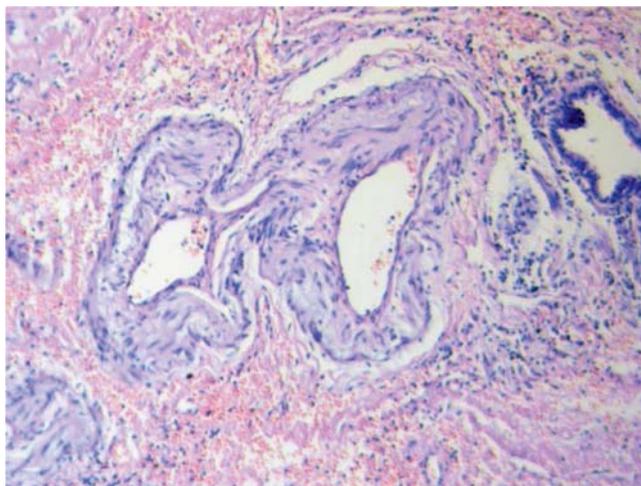
● **Рисунок 6.** Узел S10 без элементов опухоли, представленный соединительной тканью с большим количеством сосудов. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 140$

● **Figure 6.** Node in S10 without tumor elements represented by connective tissue with large number of vessels. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 140$



● **Рисунок 7.** Склерозированные деформированные сосуды с утолщенными стенками. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 180$

● **Figure 7.** Sclerotized deformed vessels with thickened walls. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 180$



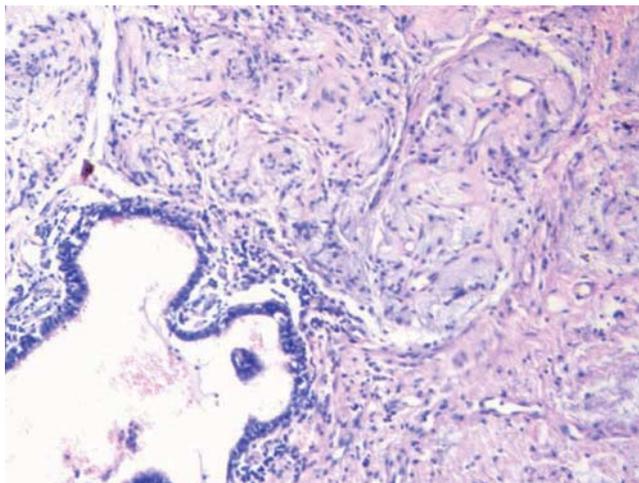
но. Окружающая легочная ткань уплотнена белесоватыми прослойками, бронхи умеренно расширены, в просветах слизь. Отдельно присланы бронхопульмональные, бифуркационные, параззофагеальные и паратрахеальные лимфатические узлы.

Микроскопическое исследование: узел S10 – без элементов опухоли, представлен соединительной тканью, замещающей легочную ткань с сохранением большого числа мелких бронхов и сосудов (рис. 6). Процесс склероза имеет различную архитектонику и качественную характеристику. Обширные преобладающие участки представлены резко склерозированными деформированными сосудами с толстыми стенками, образующими переплетающие структуры с выраженным периваскулярным склерозом (рис. 7). Эндотелий атрофичен. Кроме

того, имеются склерозированные участки, четко очерченные, различной величины, сливающиеся в бесклеточные поля по форме и топографии, соответствующие характеру роста предшествующей опухоли. Рассеянные очаги, «гнезда» погибших клеток заместились соединительной тканью (рис. 8). Соединительная ткань как в сосудах, так и в описанных очагах с резко выраженной дезорганизацией, мукоидным отеком, очагами петрификации и группами гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел (рис. 9). При окраске альциановым синим хорошо выявляется мукоидный отек. В окружающей легочной ткани типового строения имеются аналогичные, но менее выраженные изменения

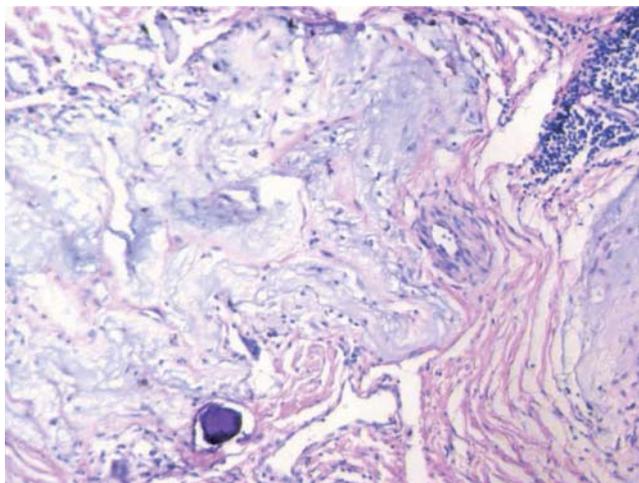
● **Рисунок 8.** Рассеянные очаги погибших клеток, замещенные соединительной тканью с миксоматозом. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$

● **Figure 8.** Scattered centers of dead cells replaced by connective tissue with mixomatosis. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 120$



● **Рисунок 9.** Соединительная ткань с мукоидным отеком, очагами петрификации и гигантскими клетками рассасывания инородных тел. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$

● **Figure 9.** Connective tissue with mucoid edema, petrification centers and giant foreign body resorption cells. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 120$



сосудов – утолщение и фиброз стенок, опухолевых элементов не выявлено. В бронхопульмональных лимфатических узлах и лимфоузлах средостения (бифуркационные, параэзофагеальные и паратрахеальные) опухолевых клеток не обнаружено. При исследовании фона легочной ткани вне опухолевого узла в одном внутривнутрилегочном узле из восьми имеется очаг солидного рака со слизееобразованием, в остальных – резко выраженный антракоз и кониофаги. Край резекции – без опухолевого роста.

Клинический пример демонстрирует выраженный опухолевый патоморфоз, достигнутый в первую очередь за счет применения ингибитора тирозинкиназы. Показанием к назначению эрлотиниба послужило выявление в процессе проведения стандартной 1-й линии терапии наличия мутации гена EGFR в опухолевом образце ткани. В результате был достигнут полный регресс опухоли и созданы условия для выполнения паллиативной резекции легкого у больной с исходно неоперабельным распространенным НМРЛ. Проведение хирургического этапа лечения у таких больных не является в настоящее время стандартом. Смогут ли выполнение подобных «адьювантных» оперативных вмешательств повлиять на выживаемость больных, покажут дальнейшие клинические исследования. Немногочисленные аналогичные попытки улучшить результаты таргетной терапии с помощью хирургии пока не увенчались успехом, что не умаляет их значимости для дальнейшей разработки проблемы. Несомненно, необходимо тщательно подходить к селекции таких пациентов с обязательным комплексным обследованием (включая позитронно-эмиссионную томографию), направленным на поиск минимальных резидуальных проявлений

болезни. Терапия ингибиторами тирозинкиназы должна прерываться на минимально короткий промежуток времени и продолжаться до прогрессии заболевания.

Таким образом, эрлотиниб показал высокую эффективность в качестве компонента неоадьювантной терапии НМРЛ. Высокая частота объективного ответа (более 70%) могла быть достигнута при отборе пациентов с применением молекулярного анализа мутации EGFR, для которого необходимо наличие опухолевой ткани, взятой до лечения. Если выполнить биопсию затруднительно (только цитологическая верификация диагноза) или определение мутации EGFR невозможно, отбор пациентов для проведения терапии ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста может быть основан на клинических факторах, таких как женский пол, отсутствие привычки курения и гистология неплоскоклеточного рака.

В ближайшее время мы получим новые результаты клинических исследований по комбинированному применению ИТК, химиотерапии и иммунотерапии при НМРЛ. Несмотря на то что в целом результаты иммунотерапии EGFR – положительного рака легкого хуже, чем НМРЛ без мутаций, продолжаются исследования в этом направлении. Предварительные данные свидетельствуют о возможной эффективности иммунотерапии при аденокарциноме с мутацией в 21-м экзоне [26]. Это связано с гетерогенностью этого подтипа и большей, так называемой мутационной, нагрузкой опухоли (TMB – Tumor Mutation Burden). Вместе с тем уже имеющиеся результаты комбинированного применения эрлотиниба, химиотерапии и бевацизумаба позволяют говорить об эффективности этих режимов.



Поступила/Received 20.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях легкого. *Практическая онкология*. 2018;19(2):93-104. [Imyanitov E.N. Modern ideas about molecular targets in lung tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018;19(2):93-104.] (In Russ.)
- Toh C.K., Wong E.H., Lim W.T. et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Chest*. 2004;126:1750-6.
- Massarelli E., Andre F., Liu D.D. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
- Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A. et al. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:1545-52.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, Phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-742.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-32.
- Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:339-46.
- Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133-44.
- Wheatley-Price P., Shepherd F.A. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: Reality and hopes. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:162-75.
- Imyanitov E., Moiseyenko V., Levchenko E., Procenko S., Orlova R., Iyevleva A., Buslov K., Ulibina Y., Matsko D., Moiseyenko G. Gefitinib shows promising results in the first-line treatment of EGFR mutation-positive lung cancer. *J Thor Oncol*. 2008;3(4).
- Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И., Моисеенко Ф.В., Левченко Е.В., Мацко Д.Е., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., Того А.В., Имянитов Е.Н. Эффективность gefitinib в первой линии терапии иноперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR: исследование II фазы. *Вопр. онкол.* 2010;56. [Moiseenko V.M., Protsenko S.A., Semyonov I.I., Moiseenko F.V., Levchenko E.V., Matsko D.E., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Mityushkina N.V., Togo A.V., Imyanitov E.N. Efficacy of gefitinib in the first line of therapy of inoperable lung adenocarcinoma containing a mutation in the EGFR gene: Phase II study. *Vopr. onkol.* 2010;56.] (In Russ.)
- Janne P.A., Wang X., Socinski M.A. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(17):2063-2069.
- Goldberg S.B., Oxnard G.R., Digumarthy S., Sequist L.V. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR TKI. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(15 Suppl.):57530.

14. Imyanitov E.N., Togo A.V., Hanson K.P. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Lett.* 2004;204:3-14.
15. Смолин А.В., Конев А.В., Соловей Е.Г., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е. Значение клинических и молекулярно-генетических предикторов ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы в выборе лечебной тактики при немелкоклеточном раке легкого. *Современная онкология.* 2008;10(4):3-7. [Smolin A.V., Konev A.V., Solovey E.G., Nikolaeva S.N., Shamanskaya Yu.E. The importance of clinical and molecular genetic predictors of response to therapy with tyrosine kinase inhibitors in the choice of therapeutic tactics for non-small-cell lung cancer. *Sovremennaya onkologiya.* 2008;10(4):3-7.] (In Russ.)
16. Chen Z., Zhong W. et al. EGFR Mutation Heterogeneity and the Mixed Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors of Lung Adenocarcinomas. *The Oncologist.* 2012 July;17(7):978-985.
17. Chen G., Noor A., Kronenberger P., Teugels E., Umelo I.A., De Greve J. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59708.
18. Xu L., Kikuchi E., Xu C. et al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. *Cancer Res.* 2012;72(13):3302-3311.
19. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(5):777-784.
20. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-9.
21. Wu Y.L., Lee J.S., Thongprasert S. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):777-786.
22. Giovannetti E., Lemos C., Tekle C. et al. Molecular Mechanisms Underlying the Synergistic Interaction of Erlotinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, with the Multitargeted Antifolate Pemetrexed in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Mol Pharmacol.* 2008;73:1290-300.
23. Patel J., Hensing T., Villafor V. et al. Pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007;25(18S) Suppl:7601.
24. Wu S.G., Yang C.H., Yu C.J. et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Lung cancer.* 2011;72:333-33.
25. Terufumi Kato et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl; abstr 8005):5s.
26. Hastings K., Yu H., Wei W., et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 2019 May 14; mdz141.



1 таблетка  1 раз в день

ЭРЛОТИНИБ-НАТИВ

ИНГИБИТОР ПРОТЕИТИРОЗИНКИНАЗЫ



ЛП-004608 от 21.12.2017

- Ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста
- 1-я линия терапии немелкоклеточного рака легких
- Увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с немелкоклеточным раком легких
- Применяется при раке поджелудочной железы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.



ООО «Натива»
143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: (495) 644-00-59, (495) 502-16-43, info@nativa.pro, www.nativa.pro

РЕКЛАМА