

Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая

Е.И. Борисова✉, e-mail: doctorborisova@yandex.ru

С.Л. Гуторов, e-mail: s1gutorov@gmail.com

М.Е. Абрамов, e-mail: abramovm67@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Эрлотиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназного домена EGFR, показавший эффективность в лечении немелкоклеточного рака легкого с активирующей мутацией EGFR. В ряде крупных рандомизированных исследований показано значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении эрлотиниба и других ингибиторов тирозинкиназ в сравнении со стандартной химиотерапией. При этом различий в общей выживаемости не получено, что обусловлено высокой частотой применения ингибиторов тирозинкиназ в последующих линиях терапии у больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии. В то же время приведенное ретроспективное исследование показало очевидное (более чем в два раза) увеличение общей выживаемости пациентов, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназ, по сравнению с историческим контролем. Не отмечено существенных различий между ингибиторами тирозинкиназ первого и второго поколения. Мутация T790M является одним из основных механизмов резистентности к эрлотинибу. При прогрессировании на фоне лечения эрлотинибом при выявлении мутации T790M эффективен ингибитор тирозинкиназ третьего поколения осимертиниб. Комбинация эрлотиниба с бевацизумабом приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования, не влияя на общую выживаемость. Совместное применение химиотерапии и ингибиторов тирозинкиназ требует дальнейшего изучения. Приведен пример длительного эффекта на фоне лечения эрлотинибом у больного немелкоклеточным раком легкого IV стадии с мутацией EGFR. Общая длительность лечения составила 68 мес., включая продолжавшуюся в течение 21 мес на фоне индолентного течения заболевания терапию эрлотинибом в комбинации с бевацизумабом и локальной лучевой терапией на зону прогрессирования (метастаз в ребре).

Ключевые слова: эрлотиниб, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2019;(19):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case

Elena I. Borisova✉, e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, e-mail: s1gutorov@gmail.com

Mikhail E. Abramov, e-mail: abramovm67@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Erlotinib is a small-molecule inhibitor of EGFR tyrosine kinase domain, which has shown effectiveness in the treatment of non-small cell lung cancer with activating EGFR mutation. A number of large randomized studies have shown a significant increase in survival without progression in the use of erlotinib and other tyrosine kinase inhibitors in comparison with standard chemotherapy. At the same time, there were no differences in the overall survival rate, which is due to the high frequency of tyrosine kinase inhibitors use in subsequent therapy lines in patients who had progression during the first-line chemotherapy. At the same time, this retrospective study showed an obvious (more than doubling) increase in the overall survival rate of patients receiving treatment with tyrosine kinase inhibitors as compared to historical control. There were no significant differences between the first and second generation tyrosine kinase inhibitors. Mutation of T790M is one of the main mechanisms of resistance to erlotinib. When progressing against the background of erlotinib treatment, the third generation tyrosine kinase inhibitor osimertinib is effective in case of T790M mutation detection. The combination of erlotinib with bevacizumab leads to an increase in survival without progression, without affecting the overall survival rate. The combined use of chemotherapy and tyrosine kinase inhibitors requires further study. An example of a long-term effect on the background of erlotinib treatment in a patient with non-small-cell lung cancer of stage IV with EGFR mutation is given. The total duration of treatment was 68 months, including the therapy with erlotinib in combination with bevacizumab and local radiation therapy on the progression zone (rib metastasis), which lasted for 21 months against the background of the indolent course of the disease.

Keywords: erlotinib, non-small-cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Borisova E.I., Gutorov S.L., Abramov M.E. Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):38-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России ежегодно регистрируется 48 тыс. новых случаев рака легкого. Заболеваемость раком легкого занимает 1-е место у мужчин и 10-е – у женщин [1].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех случаев рака легкого, наиболее распространены аденокарцинома (30–45%) и плоскоклеточный рак (25–40%).

Более чем у половины пациентов на момент постановки диагноза выявляется IV стадия. Медиана общей выживаемости в этом случае составляет от 7,0 до 12,2 мес. в зависимости от гистологического типа, проводимого лечения и других факторов [2].

ЭРЛОТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ПОПУЛЯЦИИ НМРЛ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Одним из первых прорывов в лечении НМРЛ стало внедрение препаратов, действующих на трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста EGFR (HER1, erbB-1). Активация EGFR контролирует запуск внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к росту и метастазированию опухоли. Наиболее часто выявляемыми мутациями гена EGFR являются делеции 19-го экзона и точечные замены в 21-м экзоне (L858R) – они составляют около 90% всех мутаций EGFR. Мутации в 18-м, 19-м и 21-м экзонах ассоциируются с эффективностью низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназного домена EGFR (ТКИ) – эрлотиниба, gefitinиба, афатиниба и осимертиниба.

Применение ТКИ значимо улучшило прогноз в таргетной популяции пациентов. При этом в большинстве рандомизированных клинических исследований, сравнивавших ТКИ со стандартной химиотерапией, не было показано влияния ТКИ на общую выживаемость (ОВ). Очевидно, это было обусловлено высокой частотой применения ТКИ в последующих линиях терапии у участвовавших в клинических исследованиях больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии.

В ретроспективном исследовании у пациентов с мутацией EGFR, получивших лечение ТКИ, медиана ОВ была более чем в 2 раза выше по сравнению с теми, кто не получал ТКИ (24,2 vs 10,8 мес., ОР 2,5, 95% ДИ: 1,748–3,646, $p < 0,0001$) [3].

В метаанализе, включавшем 456 исследований и более 115 тыс. больных НМРЛ, при обобщении данных активирующие мутации EGFR были выявлены в среднем у 32,3% больных, от 38,4% в Китае до 14,1% в Европе [4].

По данным рандомизированных клинических исследований III фазы OPTIMAL, ENSURE и EURTAC, эрлотиниб в первой линии терапии при распространенном НМРЛ с мутациями EGFR в сравнении со стандартом химиотерапии на основе препаратов платины значимо увеличил безрецидивную выживаемость.

В исследовании OPTIMAL было включено 165 больных; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах эрлотиниба и химиотерапии составила соот-

ветственно 13,1 (95% ДИ 10,58–16,53) vs 4,6 (4,21–5,42) мес.; ОР 0,16, 95% ДИ 0,10–0,26; $p < 0,0001$. Химиотерапия была очевидно более токсичной, частота серьезных нежелательных явлений была выше по сравнению с эрлотинибом (14% vs 2%) [5].

275 пациентов было включено в исследование ENSURE. ВБП при лечении эрлотинибом в сравнении с химиотерапией составила 11,0 vs 5,5 мес., ОР 0,34, 95% ДИ 0,22–0,51, $p < 0,0001$ [6].

Третье исследование – EURTAC, в отличие от приведенных выше, включало только европейских пациентов – 174 больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 мес. (95% ДИ 8,4–12,3) в группе получавших эрлотиниб и 5,2 мес. (95% ДИ 4,5–5,8) в группе стандартной ХТ (ОР 0,37, 95% ДИ 0,25–0,54; $p < 0,0001$) [7].

Все три клинические исследования, как было отмечено выше, не показали статистически значимой разницы в ОВ.

Приведенные выше данные подтверждены и в крупном метаанализе, суммировавшем данные 23 исследований III фазы, в которых сравнивали ТКИ со стандартной платинусодержащей ХТ. Из них 13 исследований рассматривали первую линию лечения; получены данные о 2 620 больных, 1 475 из них имели мутацию EGFR. Оценена эффективность ТКИ первого и второго поколений (эрлотиниб, gefitinиб, афатиниб). При применении ТКИ в первой линии при наличии мутации EGFR ВБП была значимо выше (ОР 0,43, 95% ДИ 0,38–0,49; $p < 0,001$). Также не отмечено преимуществ в ОВ (ОР 1,01, 95% ДИ 0,87–1,18, $p = 0,86$).

У больных, не имевших мутаций EGFR, преимущества ТКИ по сравнению с химиотерапией не было (ОР 1,06; 95% ДИ 0,94–1,19; $p = 0,35$) [8].

В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы проведено сравнение эрлотиниба и gefitinиба в первой и второй линии лечения, была продемонстрирована равная эффективность.

Вторую линию лечения получил 561 больной (из них 401 имел мутацию EGFR). ВБП у EGFR-позитивных пациентов при приеме эрлотиниба и gefitinиба составила соответственно 10,0 и 8,3 мес. (ОР 1,09, 95% ДИ 0,87–1,35; $p = 0,424$); ОВ – 24,5 и 22,8 мес. (ОР 1,038, 95% ДИ 0,833–1,294; $p = 0,768$) [9]. Переносимость обоих препаратов была хорошей, при приеме эрлотиниба чаще отмечалась кожная сыпь, gefitinиба – повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени [10].

В первой линии лечения (256 больных, все с мутацией EGFR) также не показано статистически достоверных различий в эффективности. ВБП при приеме эрлотиниба и gefitinиба – 13,0 vs 10,4 мес. (95% ДИ 0,62–1,05, $p = 0,108$); ОВ – 22,9 vs 20,1 мес. соответственно (95% ДИ 0,63–1,13, $p = 0,250$); объективный ответ получен у 56,3% vs 52,3% ($p = 0,530$) [11].

Единственным исключением, когда при ретроспективном анализе подгрупп было получено статистически значимое увеличение ОВ, стали два клинических исследования, посвященных сравнению ТКИ второго поколения афатиниба со стандартной химиотерапией в первой линии лечения НМРЛ с мутациями EGFR, – это Lux-Lung 3

(включившее 345 больных) и Lux-Lung 6 (364 больных). У больных с делецией 19-го экзона выявлено статистически значимое увеличение ОБ при применении афатиниба в сравнении с химиотерапией: 33,3 vs 21,1 мес.; ОР 0,54, $p = 0,0015$ – в первом исследовании и 31,4 vs 18,4 мес.; ОР 0,64, $p = 0,0229$ – во втором [12].

Попыткой подтвердить гипотезу, что в этой подгруппе больных афатиниб может иметь преимущество по сравнению с ТКИ первого поколения, стало исследование Lux-Lung 7 IIb фазы – афатиниб vs gefitinib в первой линии лечения НМРЛ у 319 больных с мутациями EGFR. Авторами было отмечено минимальное (разница в несколько дней), но статистически достоверное увеличение ВБП при применении афатиниба в сравнении с gefitinibом: 11,0 vs 10,9 мес. (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,95, $p = 0,017$), а также медианы времени до прогрессирования: 13,7 vs 11,5 мес. (ОР 0,73, 95% ДИ 0,58–0,92, $p = 0,0073$). Однако при медиане наблюдения 42,6 мес. статистически достоверной разницы в ОБ не получено ни в общей группе, ни в группе с делецией 19-го экзона (30,7 vs 26,4 мес.; ОР 0,83, 95% ДИ 0,58–1,17, $p = 0,2841$). Токсичность была выше при приеме афатиниба: серьезные нежелательные явления отмечены у 11% больных в группе афатиниба и у 4% в группе gefitiniba [13].

Одним из изученных механизмов резистентности к ТКИ 1–2-го поколения является мутация T790M. В данной ситуации показана эффективность ТКИ третьего поколения осимертиниба. В рандомизированном исследовании III фазы AURA3, включавшем 419 пациентов с мутацией T790M, имевших прогрессирование на фоне ТКИ в первой линии лечения, осимертиниб в сравнении с химиотерапией пеметрекседом и карбоплатином или цисплатином показал лучшую ВБП (10,1 vs 4,4 мес.; ОР 0,30, 95% ДИ 0,23–0,41, $p < 0,001$); объективный ответ также был выше – 71% vs 31%, ОШ 5,39, 95% ДИ 3,47–8,48, $p < 0,001$. Данные по ОБ пока не представлены [14].

Резюмируя, можно сказать, что эрлотиниб в настоящее время остается одним из основных препаратов первой линии для лечения НМРЛ с мутацией EGFR и входит во все отечественные и международные стандарты. Осимертиниб применяется как при прогрессировании на фоне эрлотиниба при наличии мутации T790M, так и в первой линии терапии при наличии EGFR мутаций, независимо от T790M; однако при прогрессировании на фоне осимертиниба второй линии таргетной терапии пока не разработано (ведется изучение).

Терапия эрлотинибом продолжается до прогрессирования болезни, однако существует практика продолжения лечения при индолентном или бессимптомном прогрессировании, а также при возможности локального воздействия (хирургического или лучевого) на зону ограниченного прогрессирования [15].

Комбинация эрлотиниба с бевацизумабом в исследовании II фазы, включавшем 154 пациента с мутацией EGFR, в сравнении с монотерапией эрлотинибом показала увеличение медианы ВБП (16 vs 9,7 мес.; ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, $p = 0,0015$). По предварительным данным, различий в медиане ОБ не получено [16].

В исследовании NEJ026 III фазы аналогичного дизайна участвовали 228 пациентов. При промежуточном анализе медиана ВДП была выше в группе эрлотиниб + бевацизумаб – 16,9 vs 13,3 мес. (ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877; $p = 0,016$). Токсичность была выше при добавлении бевацизумаба: нежелательные явления 3–4 степени составили 88% vs 46% [17].

Комбинация химиотерапии и ТКИ первого поколения у нелеченных больных не входит в отечественные стандарты, хотя в ряде исследований и показала увеличение ВБП и ОБ, при этом токсичность также значительно возросла [18].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент N., мужчина 60 лет, не куривший. В мае – июне 2012 г. установлен диагноз: центральный рак нижней доли правого легкого с метастазами в правом легком, по плевре, в лимфоузлах средостения, правосторонний плеврит; стадия T4N2M1 – IV. При гистологическом исследовании биоптата, полученного при бронхоскопии, установлена низкодифференцированная аденокарцинома, клетки рака найдены в плевральном экссудате. По данным компьютерной томографии от 13.06.2012: в прикорневых отделах правого легкого опухолевый узел с лучистыми контурами 3,4 x 3 см (рис. 1). Опухоль обтурирует просветы бронхов B10 и B6, инфильтрирует междолевую плевру, которая неравномерно утолщена за счет сливающихся между собой опухолевых узлов размером до 1,3 см. В правом легком также отмечены очаговые уплотнения неправильной формы (метастазы), наиболее крупный из них в S5 средней доли – 1 см в диаметре, более мелкие – до 0,7 см. В левом легком без изменений. Паравазально – единичные лимфоузлы до 0,9 см в диаметре, в правом кардиодиафрагмальном углу – до 0,7 см, в области бифуркации трахеи – до 1 см по длиннику. В правой плевральной полости жидкость слоем до 5,1 см толщиной.

В отсутствие данных о мутации EGFR проведено 3 курса химиотерапии паклитакселом 175 мг/м² и карбоплатином AUC-6 каждые 3 нед. После 2 курса по данным

- Рисунок 1. До начала лечения, июнь 2012 г.
- Figure 1. Before starting treatment, June 2012



КТ 01.08.2012 отмечено незначительное уменьшение первичной опухоли и количества жидкости в плевральной полости – стабилизация заболевания (рис. 2). После 3 курсов химиотерапия вынужденно прекращена в связи с токсической энцефалопатией, проявлявшейся выраженной тревожностью, раздражительностью и нарушением речи. По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 23.08.2012 данных за метастазы в головном мозге не получено. После отмены паклитаксела на фоне симптоматического лечения (антидепрессанты, мексидол, цитофлавин) отмечена регрессия симптомов.

● **Рисунок 2.** После 2 курсов химиотерапии, август 2012 г. – стабилизация заболевания

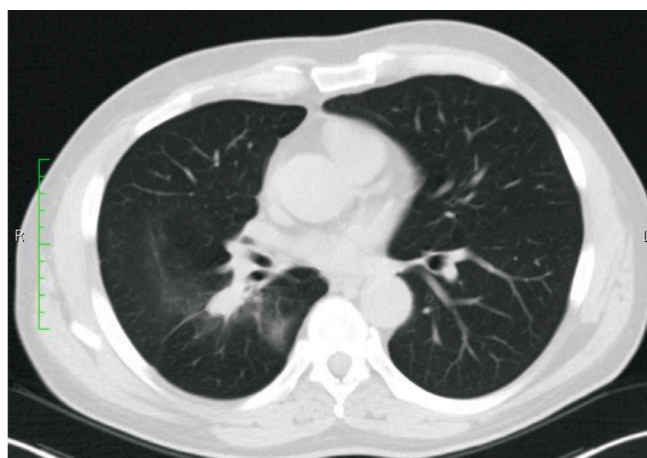
● **Figure 2.** After 2 chemotherapy courses, August 2012 – Stabilisation of the disease



При молекулярно-генетическом исследовании выявлена активирующая мутация в 21-м экзоне гена EGFR, и с 29.08.2012 г. начат прием эрлотиниба 250 мг внутрь ежедневно. На фоне лечения эрлотинибом отмечена частичная регрессия первичной опухоли, отсутствие плеврита (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Частичная регрессия опухоли на фоне лечения эрлотинибом, октябрь 2013 г.

● **Figure 3.** Partial regression of the tumor against the background of erlotinib treatment, October 2013



26.07.2016 (47 мес. после начала приема эрлотиниба) при очередной компьютерной томографии выявлено увеличение уплотнения по плевре на уровне заднего отрезка 8-го ребра с деструкцией прилежащего отрезка ребра (рис. 4). Другие проявления болезни оставались стабильными. Активирующая мутация T-790M в сыворотке крови не выявлена. С учетом сохраняющегося эффекта в отношении других проявлений заболевания, а также отсутствия клинических симптомов течение болезни расценено как индолентное и лечение эрлотинибом продолжено, в режим включен бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 3 нед. При контрольной КТ 16.12.2016: опухолевый узел в прикорневых отделах правого легкого без динамики, незначительное увеличение очага в средней доле правого легкого с 0,7 до 1 см, другие очаги – без отрицательной динамики; уплотнение по плевре на уровне заднего отрезка 8-го ребра незначительно уменьшилось с 4,9 x 1,5 см до 4,5 x 1,1 см, на месте ранее выявленной деструкции – перелом ребра; появился болевой синдром. Выполнена ДЛТ на очаг в области 8-го ребра, РОД 3 Гр., СОД 30 Гр. с хорошим клиническим эффектом (болевой синдром купирован). При дальнейшем периодическом обследовании сохраняется стабилизация. 10.04.2018 (68 мес. после начала лечения эрлотинибом, 21 мес. после выявления локальной отрицательной динамики и добавления бевацизумаба) по данным КТ зафиксировано прогрессирование заболевания в виде роста первичной опухоли, появления плеврита, нарастания деструкции 8-го ребра. Активирующая мутация T-790M в плевральной жидкости не выявлена. Начата химиотерапия пеметрекседом.

● **Рисунок 4.** Ограниченное прогрессирование – деструкция 8-го ребра, июль 2016 г.

● **Figure 4.** Limited progression - destruction of the 8th rib, July 2016



ОБСУЖДЕНИЕ

В отсутствие данных о мутации EGFR лечение больного было начато с химиотерапии. В соответствии с рекомендациями Минздрава России, в таком случае при наличии эффекта следует завершить полностью химио-

терапию (4 курса) и затем начать прием ТКИ. Однако у пациента была отмечена довольно редкая токсичность на фоне применения паклитаксела, и химиотерапия была завершена после 3 курсов. Эффект химиотерапии минимальный (стабилизация). Последующее лечение эрлотинибом привело к длительному эффекту, расцениваемому как частичная регрессия заболевания. При увеличении одного очага через 47 мес. после начала приема эрлотиниба было принято решение о продолжении терапии, что соответствует современной практике и клиническим рекомендациям по лечению рака легкого Ассоциации онкологов России, МЗ РФ, которые позволяют продолжить таргетную терапию в случае индолентного течения, отсутствия клинических признаков прогрессирования и при локальном прогрессировании в сочетании с ЛТ или хирургическим лечением. В данном случае было принято не совсем ординарное решение о добавлении к терапии бевацизумаба. Такая тактика не является общепринятой, однако представляется разумной, согласно приведенным выше данным об увеличении ВДП при добавлении бевацизумаба к эрлотинибу [16, 17]. В нашем случае после добавления бевацизумаба лечение эрлотинибом продолжалось еще 21 мес., и в

связи с болевым синдромом, обусловленным патологическим переломом ребра в области деструкции, была проведена ЛТ на болевую зону с эффектом. Общая же длительность терапии составила 68 мес. – более 5 лет, что является хорошим результатом при лечении НМРЛ IV стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эрлотиниб при НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR позволяет достичь длительного терапевтического эффекта. Приведенный клинический случай является наглядным примером продолжительного контроля заболевания (68 мес.) на фоне приема эрлотиниба, при этом продление лечения при индолентном течении болезни в сочетании с локальными методами воздействия (в данном случае – с лучевой терапией) позволяет увеличить этот период. Роль комбинации с бевацизумабом требует дополнительных исследований.



Поступила / Received 21.09.2019
Отрецензирована / Review 10.10.2019
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Gertsen MROI branch of the FSBI «NMRC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; 2018. 250 c. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf.
- Jackman D.M., Zhang Y., Dalby C., Nguyen T., Nagle J., Lydon C.A. et al. Cost and Survival Analysis Before and After Implementation of Dana-Farber Clinical Pathways for Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):e346-e352. doi: 10.1200/JOP.2017.021741.
- Zhao D., Chen X., Qin N., Su D., Zhou L., Zhang Q. et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2017;12:40374. doi: 10.1038/srep40374.
- Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., Fu X.H., Han X.R., Threapleton D. et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-78993. doi: 10.18632/oncotarget.12587.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C. et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877-1883. doi: 10.1093/annonc/mdv276.
- Wu Y.L., Zhou C., Liam C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomised, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-1889. doi: 10.1093/annonc/mdv270.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Lee C.K., Brown C., Gralla R.J., Hirsh V., Thongprasert S., Tsai C.M. et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(9):595-605. doi: 10.1093/jnci/djt072.
- Urata Y., Katakami N., Morita S., Kaji R., Yoshioka H., Seto T. et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248-3257. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154.
- Борисова Е.И., Гуторов С.Л. Сравнительный анализ нежелательных явлений терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR при немелкоклеточном раке легкого. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;5(3):34-39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32693625>.
- Borisova E.I., Gutorov S.L. Comparative analysis of adverse events of EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2018;5(3):34-39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32693625>.
- Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H., Zhang X.C., Chen H.J., Tu H.Y. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.
- Yang J.C.-H., Wu Y.-L., Schuler M., Sebastian M., Popat S., Yamamoto N. et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne M., Sebastian M., Hirsh V., Boyer M. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Nishie K., Kawaguchi T., Tamiya A., Mimori T., Takeuchi N., Matsuda Y. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol.* 2012;7(11):1722-1727. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826913f7.
- Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y. et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with

- advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-1244. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.
17. Saito H., Fukuhara T., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S. et al. 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. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
18. Noronha V., Patil V.M., Joshi A., Menon N., Chougule A., Mahajan A. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;JCO1901154. doi: 10.1200/JCO.19.01154.

Информация об авторах:

Борисова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Гуторов Сергей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Абрамов Михаил Евгеньевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Information about the authors:

Elena I. Borisova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;; e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;

Mikhail E. Abramov, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;