

Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR

Е.И. Борисова✉, ORCID: 0000-0001-8907-1523, doctorborisova@yandex.ru

С.Л. Гуторов, ORCID: 0000-0001-5912-1155, s1gutorov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Ингибиторы тирозинкиназ 1–3-го поколения являются основным методом лечения при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR. При прогрессировании на фоне ингибиторов тирозинкиназ 1-го или 2-го поколения в первой линии примерно у 60% пациентов выявляется мутация T790M. У таких пациентов возможно назначение осимертиниба во второй линии. Альтернативой является назначение осимертиниба в первой линии, но это ограничивает варианты последующего лечения, в связи с чем важной задачей является поиск стратегии, позволяющей максимально продлить эффективное лечение ингибиторами тирозинкиназ. Одним из рациональных подходов представляется применение комбинации ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения с антиVEGF-агентами. В доступной литературе показано повышение эффективности при совместном применении эрлотиниба и антиангиогенных препаратов. Комбинация эрлотиниба и бевацизумаба, по данным ряда исследований, второй-третьей фазы привела к статистически значимому увеличению выживаемости без прогрессирования, однако не показала значимого увеличения общей выживаемости. В исследовании третьей фазы RELAY комбинация эрлотиниба и рамуцирумаба показала эффективность, сравнимую с применением осимертиниба в первой линии, однако результаты общей выживаемости пока недоступны. При этом открываются более широкие возможности выбора режима второй линии с учетом известной частоты выявления мутации T790M. Обсуждается попытка оптимизировать последовательность лечения, опцией которого является назначение комбинации эрлотиниба с бевацизумабом или рамуцирумабом в первой линии и осимертиниба во второй при наличии мутации T790M.

Ключевые слова: эрлотиниб, немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, бевацизумаб, рамуцирумаб

Для цитирования: Борисова Е.И., Гуторов С.Л. Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR. *Медицинский совет.* 2021;(9):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-42-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erlotinib: How to increase the duration of effective use of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with EGFR mutation

Elena I. Borisova✉, ORCID: 0000-0001-8907-1523, doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, ORCID: 0000-0001-5912-1155, s1gutorov@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors of the first, second and third generations are the main treatment method for non-small cell lung cancer with EGFR mutation. About 60% of patients progressing on a first-generation or second-generation tyrosine kinase inhibitor acquire T790M mutation. An alternative is first-line osimertinib, but second-line treatment options are limited, and therefore it is important to find a strategy that allows to extend the effective treatment of TKI. One of the rational approaches is the use of a combination of a first-generation tyrosine kinase inhibitor with anti-VEGF agents. The available information sources show an increase in the effectiveness of the combined use of erlotinib and antiangiogenic drugs-bevacizumab and ramucirumab. The combination of erlotinib and bevacizumab in several studies of the second – third phase, led to a statistically significant increase in progression-free survival, but did not show a significant increase in overall survival. In the Phase 3 RELAY study, the combination of erlotinib and ramucirumab showed comparable efficacy with the third-generation TKI – osimertinib in the first line, however, overall survival results are not yet available. At the same time, there are more opportunities to choose the second-line mode, taking into account the known frequency of detection of the T790M mutation. The optimal treatment sequence is discussed, with the option of prescribing a combination of erlotinib with bevacizumab or ramucirumab in the first line and osimertinib in the second in the presence of the T790M mutation. In such patients, osimertinib may be prescribed in the second line.

Keywords: erlotinib, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, bevacizumab, ramucirumab

For citation: Borisova E.I., Gutorov S.L. Erlotinib: How to increase the duration of effective use of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with EGFR mutation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-42-47>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эрлотиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназного домена EGFR, показавший эффективность в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующей мутацией EGFR. В ряде крупных рандомизированных исследований показано значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении эрлотиниба и других ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) в сравнении со стандартной химиотерапией. При этом различий в общей выживаемости не получено, что обусловлено высокой частотой применения ТКИ в последующих линиях у участвовавших в клинических исследованиях больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии; в то же время в ретроспективном исследовании было показано очевидное (более чем в два раза) увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших ТКИ на любом этапе лечения, по сравнению с историческим контролем [1]. По данным различных исследований, медиана времени без прогрессирования (ВБП) при применении эрлотиниба в первой линии составляла от 10 до 13 мес. [2, 3]. Ранее нами уже был опубликован пример длительного эффекта на фоне лечения эрлотинибом у больного НМРЛ IV стадии с мутацией EGFR, при этом общая продолжительность лечения составила 68 мес. [4].

Около 60% пациентов, прогрессирующих на фоне лечения ТКИ 1–2-го поколения, имеют мутацию T790M [5–7] и как опцию могут получить во второй линии ТКИ 3-го поколения осимертиниб.

Рандомизированное исследование 3-й фазы (AURA3, NCT02151981), сравнившее эффективность лечения осимертинибом и химиотерапией у пациентов с выявленной мутацией T790M после прогрессирования на ТКИ 1-го поколения, показало увеличение ВБП (10,1 vs 4,4 мес.; ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41, $p < 0,001$) [8]. Осимертиниб также зарегистрирован в первой линии лечения НМРЛ с мутацией EGFR. В клиническом исследовании FLAURA показано увеличение медианы ВБП в сравнении с эрлотинибом и гефитинибом с 10,2 до 18,9 мес. (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,37–0,57, $p < 0,001$) [9], было также показано увеличение общей выживаемости (ОВ) – 38,6 мес. vs 31,8 мес. (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,64–1,0, $p = 0,046$) [10].

Таким образом, ТКИ 1–3-го поколения позволяют добиться у пациентов с EGFR + НМРЛ длительного эффекта при невысокой токсичности лечения и остаются основным методом лечения, предпочтительно в первой линии.

После прогрессирования на ТКИ может быть назначена химиотерапия, паллиативное лечение или исследовательские режимы [11, 12]. Необходимо отметить, что ингибиторы контрольных иммунных точек показали меньшую эффективность при наличии мутацией EGFR [13]. В связи с этим важной проблемой является поиск стратегий, которые позволят увеличить длительность ответа на ТКИ, максимально отложив необходимость назначения химиотерапии. В нашей предыдущей статье мы обсуждали стратегию сохранения лечения ТКИ при медленном прогрессировании заболевания. При «олигопрогрессировании» локальное воздействие на единичные растущие очаги позволяет продолжить иницилирующее лечение, обеспечивая адекватный контроль болезни.

КОМБИНАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗ С БЕВАЦИЗУМАБОМ: УВЕЛИЧЕНИЕ ВРЕМЕНИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Одной из представляющихся эффективными стратегий является комбинированная блокада сигнальных путей EGFR и VEGF в первой линии лечения.

Предклинические данные продемонстрировали взаимосвязь VEGF- и EGFR-сигнальных путей [14]. По данным исследований в эксперименте, добавление бевацизумаба к эрлотинибу позволило преодолеть развитие резистентности к ТКИ, хотя механизм этого явления до конца неясен [15].

Получены интересные клинические данные при использовании комбинации «эрлотиниб + бевацизумаб». Это – несколько исследований II фазы и исследование III фазы NEJ026, подтвердившее эффективность данной комбинации.

В рандомизированное исследование II фазы J025567 [16] были включены 152 пациента, получившие эрлотиниб + бевацизумаб или эрлотиниб в монотерапии. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе с бевацизумабом по сравнению с 9,8 мес. при монотерапии (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,35–0,76, $p = 0,0005$). В то же время медианы ОВ практически не различались – 47,0 vs 47,4 мес., ОР 0,81; 95% ДИ: 0,53–1,23, $p = 0,32$. При этом процент 5-летней выживаемости был выше при комбинации (41% vs 35%). Необходимо отметить, что дизайн исследования J025567 не был рассчитан на оценку ОВ. H. Saito et al. [17] отмечают, что только половина пациентов, участвовавших в исследовании, дали согласие и были включены в оцен-

ку ОВ. Учитывая это, с нетерпением ожидали результаты исследования NEJ026.

Исследование NEJ026 (UMIN000017069) III фазы включило 228 пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ. Рандомизация проводилась на две группы лечения: эрлотиниб 150 мг/сут + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. vs эрлотиниб в монотерапии. Обе группы были хорошо сбалансированы по основным характеристикам (гистологическая форма, мутации EGFR, наличие метастазов в головной мозг без клинических проявлений и пр.). После прогрессирования всем пациентам проводилось стандартное лечение – химиотерапия с включением препаратов платины и пеметрекседа; те пациенты, которые получали эрлотиниб в монорежиме, во второй линии получали также бевацизумаб. Медиана ВБП составила 16,9 vs 13,3 мес., ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877. Объективный ответ отмечен у 72% больных в группе с добавлением бевацизумаба и у 66% в группе монотерапии ($p = 0,31$). Токсичность > 3-й степени была выше в комбинации: 88 vs 46%. Различия обусловлены преимущественно за счет токсичности, характерной для бевацизумаба, которую авторы сочли контролируемой (гипертензия – 23 vs 1%, протеинурия 7 vs 1%), геморрагические осложнения 3-й степени отмечены у 2% пациентов при применении бевацизумаба и 1% – при монотерапии эрлотинибом [17]. Эти данные позволили внести комбинацию эрлотиниба и бевацизумаба в стандарты лечения в Европе и США.

В 2020 г. были представлены данные по общей выживаемости исследования NEJ026 [18]. На момент оценки ОВ медиана времени наблюдения составила 39,2 мес. Медиана ОВ была выше в группе «бевацизумаб + эрлотиниб» и составила, соответственно, 51 vs 46 мес. (ОР 1,00, 95% ДИ 0,68–1,48), однако разница не была статистически достоверной.

Аналогичные данные получены в метаанализе [19], включившем 10 клинических исследований, в 6 из которых была представлена ОВ на декабрь 2019 г. Авторы пришли к выводу, что добавление бевацизумаба к эрлотинибу дает значимое увеличение ВБП (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,57–0,70, $p < 0,001$), но разница не имела статистических различий (ОР 1,03, 95% ДИ: 0,91–1,17, $p = 0,24$).

Интересно также, что в исследовании NEJ026 отмечено преимущество комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у пациентов с мутацией Leu858Arg, в то время как обычно такие опухоли менее чувствительны к ТКИ 1-го поколения в сравнении с делециями 19-го экзона. По данным исследования II фазы BELIEF [20], комбинация эрлотиниба с бевацизумабом была более эффективной при наличии мутации T790M, появление которой является наиболее частым механизмом развития резистентности к ингибиторам 1–2-го поколения.

КОМБИНАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗ С РАМУЦИРУМАБОМ: ПЕРСПЕКТИВЫ

Необходимо отметить, что бевацизумаб связывает только VEGF-A-рецепторы, в то время как альтернативный

антиVEGF-агент рамуцирумаб обладает более широким спектром воздействия – он связывает экстрацеллюлярный домен VEGFR-2, таким образом, блокируя рецепторы VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, обеспечивая более полную блокаду ангиогенеза и более широкую противоопухолевую активность [21].

Исходя из этого, комбинация эрлотиниба с рамуцирумабом представляет большой интерес с точки зрения увеличения эффективности режима.

Она изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы RELAY (NCT02411448) [22]. Включено 450 пациентов с диссеминированным EGFR+ НМРЛ, не получавших ранее лечения. Сравнивали комбинацию эрлотиниба 150 мг/сут и рамуцирумаба 10 мг/кг каждые 2 нед. с монотерапией эрлотинибом. При первом промежуточном анализе медиана наблюдения составила 20,7 мес., прогрессирование было отмечено у 48% в группе с рамуцирумабом и у 65% пациентов в группе эрлотиниба/плацебо. Медиана ВБП составила, соответственно, 19,4 vs 12,4 мес.; ОР 0,59, 95% ДИ 0,46–0,76, $p < 0,0001$. Это различие сохранялось практически во всех подгруппах, в т. ч. в подгруппах с делецией 19-го экзона и мутацией Leu858Arg. Ответ опухоли – частота полных и частичных регрессий – существенно не отличался в обеих группах. На момент промежуточного анализа было недостаточно данных для оценки ОВ. Тем не менее с учетом разницы в медианах ВБП комбинация рамуцирумаба и эрлотиниба представляется весьма перспективной.

Токсичность \geq 3-й степени отмечена у 72 и 54% пациентов соответственно. Наиболее частыми были гипертензия (24%) и акнеподобная сыпь (15%) в группе «рамуцирумаб + эрлотиниб» и акнеподобная сыпь (9%) и повышение АЛТ (8%) в группе «плацебо + эрлотиниб». Новых видов токсичности, не свойственных рамуцирумабу и эрлотинибу при совместном их применении, не отмечено, хотя добавление рамуцирумаба увеличило частоту и интенсивность побочных эффектов эрлотиниба (сыпь, диарея). Доза рамуцирумаба была редуцирована у 10% пациентов, основной причиной стала протеинурия. Лечение полностью прекращено из-за токсичности, связанной с лечением, у 13% в группе «рамуцирумаб + эрлотиниб» и у 11% в группе «плацебо + эрлотиниб», что сравнимо. При оценке качества жизни пациентов в исследовании RELAY сделан вывод, что добавление рамуцирумаба к эрлотинибу не привело к ухудшению качества жизни пациентов [23]. При фармакокинетическом исследовании не отмечено влияния рамуцирумаба на фармакокинетику эрлотиниба.

При анализе подгруппы пациентов европеоидной расы, которая составила около ¼ всех больных – 25,9%, подтверждено увеличение ВБП при комбинации эрлотиниба с рамуцирумабом (20,6 vs 10,9 мес., ОР 0,605, 95% ДИ: 0,362–1,010) [24]. Комбинация эрлотиниба и рамуцирумаба в настоящее время одобрена FDA для применения в первой линии у больных с наличием активирующей мутации EGFR (2020 г.).

Интересна также комбинация рамуцирумаба с осимертинибом, однако она пока мало изучена, и единичные небольшие исследования не обнадеживают [25, 26].

ОБСУЖДЕНИЕ

Какие цифры бросаются в глаза при анализе приведенных исследований? Конечно, ретроспективное сравнение различных исследований некорректно, но все же интересно сопоставить данные, например ВБП в первой линии лечения EGFR-позитивного НМРЛ.

ВБП при применении эрлотиниба в первой линии – от 10 до 13 мес. В исследовании FLAURA: показано увеличение медианы ВБП при назначении осимертиниба в первой линии в сравнении с эрлотинибом и гефитинибом с 10,2 до 18,9 мес. При применении комбинации эрлотиниба и бевацизумаба в исследовании NEJ026 ВБП несколько ниже – 16,9 мес. А комбинация рамуцирумаба с эрлотинибом в исследовании RELAY показала 19,4–20,6 мес. Следует отметить, что увеличение ОВ было статистически значимым в исследовании FLAURA в отличие от комбинации с бевацизумабом. В свете полученных данных по увеличению ВБП при добавлении рамуцирумаба к эрлотинибу в исследовании RELAY чрезвычайно интересно будет увидеть данные по ОВ в этом исследовании.

Мы обсудили эффект первой линии лечения. Но в случае, если в первой линии лечения были использованы ТКИ 1–2-го поколения, в частности эрлотиниб, в т. ч. и в комбинации с бевацизумабом или рамуцирумабом, как уже было сказано выше, примерно у 60% пациентов при прогрессировании выявляется мутация Т790М. Тогда, согласно рекомендациям, мы можем назначить во второй линии лечения осимертиниб (напоминаем, что медиана ВБП осимертиниба во второй линии составила 10,1 мес. по данным исследования AURA3, что дает дополнительные 6 мес. преимущества в сравнении с химиотерапией).

Такой подход, несомненно, интересен, хотя стоит оценить ряд проблем, возникающих при назначении осимертиниба во второй линии. По данным различных авторов, часть пациентов, имеющих прогрессирование после первой линии лечения ТКИ 1–2-го поколения, не получает осимертиниб по различным причинам, среди которых – тяжелое состояние, отказ от лечения или отсутствие технической возможности тестирования на мутацию Т790М. В ретроспективном исследовании J. Roeger et al. обсуждают переход на лечение осимертинибом при прогрессировании на фоне ТКИ 1–2-го поколения. При анализе больных, получавших лечение в медицинском центре Германии в 2009–2017 гг., после получения доступа к осимертинибу 30% пациентов, получавших ранее ТКИ в первой линии, не получили осимертиниб по разным причинам, причем отсутствие возможности провести тестирование на Т790М было отмечено у 42%. По данным авторов, у получивших осимертиниб во 2–3-й линии лечения медиана ОВ была значительно выше, чем у не получивших – 55 vs 22 мес. ($p < 0,0001$) [27].

В исследовании FLAURA оценены результаты второй линии лечения, и 43% пациентов, получавших в первой линии ТКИ 1-го поколения, начали лечение осимертинибом. Авторы называют те же причины отказа от осимертиниба, одна из основных – техническая невозможность биопсии опухоли для определения мутации Т790М (правда, возможно тестирование «жидкостной биопсией» или плеврального выпота при его наличии). Кроме того, в исследовании в группах осимертиниба и ТКИ 1-го поколения после первой линии лечения на фоне прогрессирования, соответственно, 12 и 17% пациентов умерли, не получив вторую линию лечения [28].

Интересны данные исследования NEJ026 по применению осимертиниба во второй линии лечения. Во второй линии терапии в обеих группах осимертиниб получали в группах комбинации и монотерапии 25,9 и 23,2% соответственно. Исследователи оценили время до второго прогрессирования (от включения в исследование NEJ026 до прогрессирования на фоне второй линии лечения – ВБП2). Медиана ВБП2 составила 28,6 vs 24,3 мес. (ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,10). В обеих группах медиана ОВ у пациентов, получавших осимертиниб, была выше, чем без осимертиниба: 50,7 vs 40,1 мес. (ОР 0,645, 95% ДИ 0,40–1,03). Не получено статистической достоверности при обобщенной оценке эффективности двух линий лечения – ОВ2 и ВБП2 между группами «бевацизумаб + эрлотиниб» и «эрлотиниб». Авторы сделали заключение о снижении роли бевацизумаба при дальнейшем наблюдении – при оценке как ВБП 1–2-й линий лечения, так и ОВ [18].

Интересная попытка преодоления резистентности и продления срока эффективного лечения ТКИ была представлена в статье K. Kaira et al. [29]. Это скорее несколько наблюдений, чем исследование, но полученный результат требует, с нашей точки зрения, дополнительного изучения. Пациенты с диссеминированным EGFR + НМРЛ получили ранее лечение ТКИ и имели прогрессирование на фоне лечения. Ингибиторы контрольных иммунных точек показали низкую эффективность при наличии мутации EGFR, но авторы используют назначение ингибитора PD-1 ниволумаба с целью восстановления чувствительности к ТКИ. Пациенты, имеющие прогрессирование болезни на фоне ТКИ, в течение 1 мес. получают ниволумаб, на фоне которого фиксируют прогрессирование заболевания, после чего авторы возобновляют лечение ТКИ. У 13 больных при таком подходе был отмечен объективный эффект в 46%, причем у двух пациенток эффект достигнут повторно. Один из наиболее ярких примеров – пациентке 39 лет, имевшей прогрессирование на фоне лечения ТКИ 2-го и 3-го поколения, назначен ниволумаб; при контрольном обследовании через 1 мес. отмечено прогрессирование заболевания. Затем начато лечение эрлотинибом, на фоне которого отмечена значительная регрессия опухоли. Эффект сохранялся в течение 9 мес., после чего опять назначен ниволумаб, и через 1 мес. вновь возобновили лечение эрлотинибом, и опять получена частичная регрессия опухоли длительностью 5 мес. Очень интересное наблюдение,

безусловно, требует дальнейшего изучения, хотя механизм взаимодействия ингибиторов контрольных точек иммунитета и ТКИ неясен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевой проблемой стратегии лечения НМРЛ с мутацией EGFR становится оптимальная последовательность назначения ТКИ. Лечение продолжается в случае олигопрогрессирования, когда возможно локальное лечение и сохранение варианта иницирующего лечения. Если в первой линии применяли ТКИ 1-го поколения (или второго, т. к. результаты сравнимы, но токсичность выше), то во второй линии при выявлении мутации T790M возможно назначение осимертиниба.

Альтернатива – осимертиниб в 1-й линии, но варианты последующего лечения ограничены, и обычно во вто-

рой линии применяется химиотерапия. Мутации, возникающие на фоне лечения осимертинибом и приводящие к развитию резистентности, многочисленны [30]. В отдельных случаях делаются попытки эрлотиниба или других ТКИ 1–2-го поколения в комбинации с таргетными препаратами, имеющими ограниченную эффективность при определенных мутациях [31].

В свете вышеизложенного интересным вариантом представляется комбинация в 1-й линии эрлотиниба с антиангиогенным препаратом (бевацизумаб или рамцизумаб), где ВБП сравнимы с осимертинибом, но при выявлении мутации T790 возможна 2-я линия осимертинибом, хотя требуются дополнительные исследования для подтверждения его эффективности после бевацизумаба. 

Поступила / Received 20.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

Список литературы / References

- Zhao D., Chen X., Qin N., Su D., Zhou L., Zhang Q., Wang J. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017;12:40374. <https://doi.org/10.1038/srep40374>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv276>.
- Hsu W.H., Yang J.C., Mok T.S., Loong H.H. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(1 Suppl.):i3–i9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx702>.
- Борисова Е.И., Гуроров С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет.* 2019;(19):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-38-43>.
- 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-38-43>.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240–2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246>.
- Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S., Riely G.J., Chmielecki J., Kris M.G. et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1616–1622. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2692>.
- Mayo-de-Las-Casas C., Jordana-Ariza N., Garzón-Ibañez M., Balada-Bel A., Bertrán-Alamillo J., Viteri-Ramírez S. et al. Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2248–2255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx288>.
- Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713157>.
- Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al.; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
- Reckamp K.L. Targeted Therapy for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5 Suppl.):601–604. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0046>.
- Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C. et al.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4 Suppl.):iv192–iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
- Cavanna L., Citterio C., Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;10(2):209–215. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26541>.
- Byers L.A., Heymach J.V. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(2 Suppl.):79–85. <https://doi.org/10.3816/clc.2007.s.006>.
- Masuda C., Yanagisawa M., Yorozu K., Kurasawa M., Furugaki K., Ishikura N. et al. Bevacizumab counteracts VEGF-dependent resistance to erlotinib in an EGFR-mutated NSCLC xenograft model. *Int J Oncol.* 2017;51(2):425–434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4036>.
- Yamamoto N., Seto T., Nishio M., Goto K., Yamamoto N., Okamoto I. et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized J025567 study. *Lung Cancer.* 2021;151:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.020>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30035-X).
- Maemondo M., Fukuhara T., Saito H., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S. et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):9506. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9506.
- Chen Z., Jiang S., Li X., Zhang J., Liu L., Li J. et al. Efficacy and safety of anti-angiogenic drugs combined with erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):2687–2698. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1621>.
- Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S. et al.; BELIEF collaborative group. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):435–444. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30129-7).
- Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Gore L., Camidge D.R., Diab S. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780–787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7537>.
- Nakagawa K., Garon E.B., Seto T., Nishio M., Ponce Aix S., Paz-Ares L. et al.; RELAY Study Investigators. 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. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1655–1669. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30634-5).
- Yoh K., Atagi S., Reck M., Garon E.B., Ponce Aix S., Moro-Sibilot D. et al.; RELAY investigators. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(10):1667–1675. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1808781>.

24. Ponce Aix S., Novello S., Garon E.B., Nakagawa K., Nadal E., Moro-Sibilot D. et al.; RELAY investigators. RELAY, ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, metastatic non-small cell lung cancer: Europe/United States subset analysis. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100378. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100378>.
25. Yu H.A., Paz-Ares L.G., Yang J.C., Lee K.H., Garrido P., Park K. et al. Phase I Study of the Efficacy and Safety of Ramucirumab in Combination with Osimertinib in Advanced T790M-positive EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):992–1002. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1690>.
26. Garon E.B. Osimertinib plus Ramucirumab: The Best of Both Worlds? *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):905–907. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4026>.
27. Roeper J., Falk M., Schatz S., Tiemann M., Sackmann S., Ukena D. et al. P1.01-82 Risk of not receiving 2nd line therapy is high in EGFR mt+ pts: real world data of certified lung cancer centers on treatment sequence in EGFR mt+ pts. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):494–495. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.638>.
28. Planchard D., Boyer M.J., Lee J.S., Dechaphunkul A., Cheema P.K., Takahashi T. et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2058–2063. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3325>.
29. Kaira K., Kobayashi K., Shiono A., Yamaguchi O., Hashimoto K., Mouri A. et al. Effectiveness of EGFR-TKI rechallenge immediately after PD-1 blockade failure. *Thorac Cancer.* 2021;12(6):864–873. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13864>.
30. Lazzari C., Gregorc V., Karachaliou N., Rosell R., Santaripa M. Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2851–2858. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.30>.
31. Zhao Z.M., Wang S.P., Sun L., Ji Y.X. Crizotinib plus erlotinib overcomes osimertinib resistance in a seriously-ill non-small cell lung cancer patient with acquired MET amplification. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(3):373–374. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001184>.

Информация об авторах:

Борисова Елена Ивановна, к.м.н., врач-онколог, отделение лекарственного лечения (химиотерапии) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; doctorborisova@yandex.ru
Гуторов Сергей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение лекарственного лечения (химиотерапии) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; s1gutorov@gmail.com

Information about the authors:

Elena I. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; doctorborisova@yandex.ru
Sergey L. Gutorov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; s1gutorov@gmail.com