

Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне

М.О. Мандрина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-614X>, minavasya@yandex.ru

Т.Д. Барболина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4548-1026>, Katan4ik@list.ru

Л.Ю. Владимирова³, <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

А.Э. Сторожакова³, <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

К.К. Лактионов^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Монотерапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR приводит к худшему прогнозу для пациентов с мутацией 21-го экзона L858R, чем для пациентов с экзоном 19 Del. Таким образом, поиск альтернативных лекарственных стратегий, улучшающих результаты лечения пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R, является актуальной проблемой. В данной статье представлены предварительные результаты экспериментального исследования эффективности химиотерапии, интегрированной в таргетную антиEGFR-терапию пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в 21-м экзоне гена EGFR.

Цель. Улучшить результаты выживаемости без прогрессирования I линии терапии пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R.

Материалы и методы. С 2015 по 2021 г. в исследование включено 23 пациента с метастатическим НМРЛ с мутацией L858R в 21-м экзоне для I линии лечения. Пациенты получали первые 2 мес. терапию ингибиторами тирозинкиназы с последующим прекращением приема таргетных препаратов и получением 3 курсов химиотерапии по схеме «паклитаксел и карбоплатин». Далее возобновлялась таргетная терапия до прогрессирования заболевания. Период наблюдения составил 36 мес. **Результаты.** Частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,1%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 23 мес. [95% ДИ: 16–36]. У 4 (18,1%) пациентов развилась токсичность 3–4-й степени на фоне химиотерапии, в связи с чем у одного пациента был отменен 3-й курс химиотерапии. Из-за токсичности на фоне таргетной терапии у 1 пациента выполнена редукция дозы gefitinib и у 1 пациента произошла смена препарата с gefitinib на afatinib.

Выводы. Предварительные результаты нашего исследования показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов может стать новой достойной опцией, позволяющей увеличить медиану ВБП.

Ключевые слова: НМРЛ, таргетная терапия, интегрированная химиотерапия, gefitinib, afatinib, мутация L858R, 21-й экзон

Для цитирования: Мандрина МО, Барболина ТД, Владимирова ЛЮ, Сторожакова АЭ, Лактионов КК. Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне. *Медицинский совет.* 2024;18(10):54–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-228>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The therapeutic features of EGFR L858R exon 21 mutation in non-small cell lung cancer

Maryana O. Mandrina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-614X>, minavasya@yandex.ru

Tatyana D. Barbolina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4548-1026>, Katan4ik@list.ru

Liubov Yu. Vladimirova³, <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

Anna E. Storozhakova⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

Konstantin K. Laktionov^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Monotherapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) results in a worse prognosis for patients with the exon 21 L858R mutation than for patients with exon 19 Del. Thus, the search for alternative drug strategies that improve treatment outcomes for patients with NSCLC with the L858R mutation is an urgent problem. This article presents preliminary results

of a pilot study of the effectiveness of chemotherapy integrated into targeted anti-EGFR therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mutation in exon 21 of the EGFR gene.

Aim. To improve progression-free survival results on first-line therapy in patients with NSCLC with the L858R mutation.

Materials and methods. From 2015 to 2021 23 patients were included in the study with advanced L858R 21 exon mutation NSCLC for the first line of treatment. Patients received TKI therapy for the first 2 months, followed by discontinuation of targeted therapy and receiving 3 courses of paclitaxel and carboplatin. Target therapy was then resumed until disease progression. The follow up period was 36 months.

Results. The objective response rate (ORR) was 59.1%. Median progression-free survival 23 months [95% CI: 16–36]. Four (18.1%) patients developed grade 3–4 toxicity during chemotherapy, and therefore the 3rd course of chemotherapy was canceled in one patient. Due to toxicity during targeted therapy, gefitinib dose was reduced in one patient and the drug was changed from gefitinib to afatinib in the other one patient.

Conclusion. Preliminary results of our study showed that integrating chemotherapy into targeted treatment for this category of patients may become a new worthy option to increase median PFS.

Keywords: NSCLC, targeted therapy, integrated chemotherapy, gefitinib, afatinib, L858R mutation, exon 21

For citation: Mandrina MO, Barbolina TD, Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Laktionov KK. The therapeutic features of EGFR L858R exon 21 mutation in non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-228>.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого представляет собой собирательную группу злокачественных новообразований, исходящих из эпителия бронхов и альвеол. В структуре онкопатологий занимает второе место по заболеваемости в мире и первое место по смертности. Всего в мире в 2022 г. зарегистрировано 2,5 млн новых случаев, из которых 57 421 зарегистрировано на территории Российской Федерации. От рака легкого погибло в 2022 г. 1,8 млн человек в мире и 46 443 в РФ [1, 2]. Таким образом, рак легкого – это заболевание повышенной социальной значимости, а разработка новых стратегий терапии является важной и ответственной задачей профильных специалистов.

Чаще всего рак легкого представлен немелкоклеточными гистологическими вариантами, из которых одним из самых распространенных является аденокарцинома [3, 4]. От 20 до 50% аденокарцином в зависимости от этнической принадлежности пациента имеют мутации в гене EGFR.

Основными вариантами мутаций EGFR, встречающимися у пациентов с НМРЛ, являются делеция в 19-м экзоне и точечная мутация L858R в 21-м экзоне. Они составляют более 80% от всех обнаруживаемых драйверных изменений в гене EGFR и считаются чувствительными к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) [5]. Но несмотря на то, что обе эти мутации лечатся как единая болезнь, мутация L858R при подгрупповом анализе многих исследований показывает худший ответ и отдаленные результаты при использовании таргетной терапии по сравнению с мутацией del19ex [6].

Почему так происходит? Причина различного ответа этих двух мутаций на терапию ИТК кроется в их биологических особенностях. Обе мутации дестабилизируют неактивную форму рецептора EGFR. Это приводит к повышенной димеризации рецептора, и, как следствие, возрастает активность катализирующего киназного фермента по сравнению с белком EGFR дикого типа. То есть рецептор становится активным.

Однако стабильность активной формы различается между этими двумя мутациями: α C-спираль del19ex имеет

ограниченную возможность движения, что делает ее более стабильной в активной форме. В то время как наличие мутации L858R вызывает нестабильность неактивной формы путем замены лейцина на положительно заряженный аргинин, что нарушает гидрофобные связи. Следовательно, мутантный белок EGFR L858R легче принимает активную конформацию, чем неактивную, но в отличие от мутантного белка del19ex не обладает способностью ее стабильно сохранять.

Поскольку ИТК EGFR связываются с киназным доменом, только когда он находится в активной форме, то мутации, стабилизирующие EGFR в таком состоянии, повышают чувствительность к ИТК.

Исходя из этого, наличие мутации del19ex облегчает связывание с ИТК, что способствует лучшему ответу на лечение при более низких дозах ИТК, в то время как мутация L858R эту способность снижает, являясь причиной, как правило, более худших результатов терапии [7–10].

В клинических исследованиях антиEGFR-монотерапия, независимо от использования ИТК первого, второго или третьего поколения, приводит к худшему прогнозу для пациентов с мутацией 21-го экзона L858R, чем для пациентов с экзоном 19 Del, с различиями в медиане выживаемости без прогрессирования от 4 до 7 мес. [11–15].

Таким образом, поиск альтернативных лекарственных стратегий, улучшающих результаты лечения пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R, является актуальной нерешенной проблемой. Одним из вариантов подобной стратегии является интеграция химиотерапии в таргетную терапию данной категории пациентов. **Цель** – улучшить результаты выживаемости без прогрессирования I линии терапии пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2015 по 2021 г. в экспериментальную группу лечения было включено 23 пациента, имеющих метастатическую аденокарциному легкого, ранее не получавших лечение или имеющих прогрессирование заболевания после лечения локальных и местно-распространенных форм,

с подтвержденной мутацией L858R в 21-м экзоне. Лечение проводилось на базе НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону).

Пациенты получали ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 мес. лечения. Затем прием таргетного препарата прекращался на 14 дней. В случае отсутствия прогрессирования заболевания далее пациенты получали 3 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5» со стандартным интервалом в 21 день. Производилась повторная оценка эффекта и через 14 дней от окончания химиотерапии возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом. Характеристика пациентов представлена в *таблице*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 1 из 23 пациентов наблюдалось прогрессирование болезни на первом блоке таргетной терапии, таким образом, первичная резистентность составила 4,3% от общего числа пациентов. В дальнейшие статистические расчеты данный пациент не включался. Пациенты получили стандартную диагностику заболевания перед началом лечения, у всех пациентов мутация EGFR было определена методом ПЦР по опухолевому материалу. По локализации заболевание одинаково часто встречалось как в правом, так в левом легком.

У всех пациентов опухоль гистологически была представлена аденокарциномой. Подавляющее большинство пациентов (21 пациент – 95,5%) получали в качестве таргетной терапии гефитиниб, 1 пациент (4,5%) принимал афатиниб.

У 4 (18,1%) пациентов развилась токсичность 3–4-й степени на фоне химиотерапии, у одного из которых в связи с этим был отменен 3-й курс интегрированной химиотерапии. У одного пациента выполнена редукция дозы гефитиниба также из-за токсичности и у 1 пациента произошла смена препарата с гефитиниба на афатиниб из-за токсичности.

Самыми частыми нежелательными явлениями были – дерматологическая (у 10 пациентов – 45,5%) и общая токсичность (у 10 пациентов – 45,5%), в которую входила астения, артралгия и миалгия.

У 3 пациентов (13,6%) частичный ответ наблюдался в течение первых 2 мес. приема таргетного препарата. После курсов интегрированной химиотерапии частичный ответ был установлен у 8 пациентов и составлял 36,4%, у 14 (63,6%) пациентов после окончания химиотерапии была отмечена стабилизация ответа. Прогрессирования на фоне химиотерапии не было. В дальнейшем на фоне второго блока приема таргетного препарата у 2 (9,1%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у 5 пациентов со стабилизацией процесса после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа.

Таким образом, на фоне экспериментального лечения полная регрессия опухоли отмечена у 2 (9,1%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%) и у 9 (40,9%) пациентов – стабилизация. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 36 мес. Медианное время до прогрессирования в экспериментальной группе составило 23 [95% ДИ: 16–36] мес. На *рис. 1* представлена медиана выживаемости без прогрессирования.

На *рис. 2* представлены данные об общей выживаемости, 1-летняя общая выживаемость составила 90,9%, 2-летняя общая выживаемость – 86,4%.

Учитывая предварительные положительные результаты, планируется анализ медианы общей выживаемости и сравнение с контрольной группой пациентов, получавших только таргетную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые попытки добавить химиотерапию в том или ином ее варианте к ИТК первого поколения начали предприниматься более 15 лет назад. Эффективность платиновых дулетов в комбинации с эрлотинибом или гефитинибом по сравнению с химиотерапией плюс плацебо была изучена в целом ряде клинических исследований. Некоторые из них оказались негативными, такие как TRIBUTE,

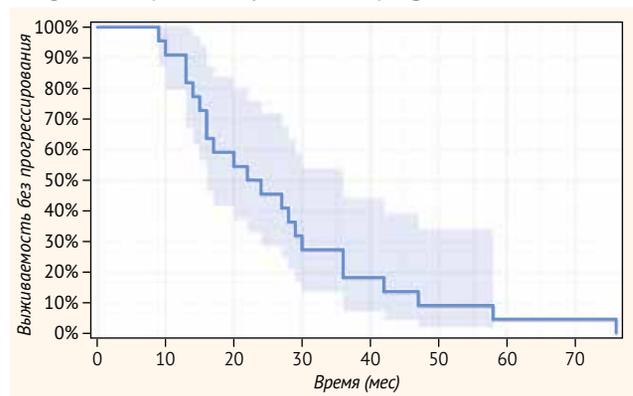
● **Таблица.** Характеристика пациентов, включенных в исследование интегрированной химиотерапии в антиEGFR-таргетную терапию немелкоклеточным раком легкого

● **Table.** Characteristics of patients included in the study of chemotherapy integrated in anti-EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer

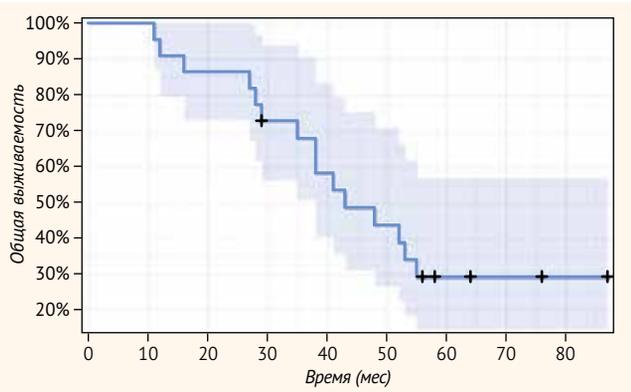
Параметр	N (%), n = 22
• Средний возраст	63,5 (60–70,8)
Пол	
• Мужчины	7 (31,8%)
• Женщины	15 (68,2%)
Статус курения	
• Никогда не курили	14 (63,6%)
• Бывшие курильщики	6 (27,3%)
• Продолжают курить	2 (9,1%)
Локализация опухоли	
• Периферическая	15 (68,2%)
• Центральная	7 (31,8%)
Стадия (впервые установленная)	
• I стадия	3 (13,6%)
• II стадия	1 (4,5%)
• III стадия	3 (13,6%)
• IV стадия	15 (68,3%)

● **Рисунок 1.** Кривая Каплана – Майера выживаемости без прогрессирования у пациентов, включенных в исследование химиотерапии, интегрированной в антиEGFR-таргетную терапию НМРЛ

● **Figure 1.** Kaplan – Mayer curve of progression-free survival



- **Рисунок 2.** Кривая Каплана – Майера общей выживаемости
- **Figure 2.** Kaplan – Mayer curve of overall survival



TALENT, INTACT-1, INTACT-2 [16–19]. Важно отметить, что ни в одном из этих исследований отбор не осуществлялся на основании молекулярно-генетического статуса, таким образом, наличие мутации EGFR не являлось обязательным условием для включения. И хотя результаты не показали никаких преимуществ от добавления таргетной терапии в общей когорте пациентов, но для части из них, например, некурящих и имеющих опухоль, которая по гистологическому подтипу является аденокарциномой, улучшение показателей ВБП и ОВ при комбинированной лекарственной терапии было достигнуто. Вероятно, это связано с тем, что опухоли подобной характеристики чаще оказывались EGFR-мутированными. Причины разочаровывающих результатов до конца не ясны. Среди возможных причин указываются доклинически доказанная способность ИТК влиять на клеточный цикл, тем самым снижая противоопухолевую активность химиотерапии, а также различные другие варианты лекарственного антагонизма [20], но несмотря на необнадеживающие результаты предыдущих исследований, есть целый ряд работ, показавших явное преимущество в результатах мВБП и мОВ комбинации химиотерапии и ИТК по сравнению со стандартным подходом.

Так, в исследовании FASTACT-2 пациенты были разделены на 2 группы: первая получала гемцитабин в 1-й и 8-й день + карбоплатин/цисплатин в 1-й день каждые 4 нед. с интегрированной таргетной терапией эрлотинибом с 15-го по 28-й день каждого цикла. Вторая группа получала химиотерапию и плацебо. В исследование допускались пациенты независимо от статуса мутации EGFR. Ожидается выигрыш наблюдался только у EGFR-мутированной подгруппы, медиана ВБП составила 16,8 и 6,9 мес. по группам соответственно. Медиана ОВ в группе экспериментального лечения составила 31,8 мес., в контрольной группе – 20,6 мес. [21].

В исследование II фазы CALGB 30406 также включались пациенты независимо от мутационного статуса, впоследствии поделенные на 2 группы, одна из которых получала платиновый дуплет с эрлотинибом, вторая – эрлотиниб в монорежиме. Как и в предыдущем исследовании, было достигнуто улучшение ВБП (14,1 против 17,2 мес.) и ОВ (31,3 против 38,1 мес.) у пациентов, несущих мутацию EGFR [22].

Исследование NEJ005 – одно из первых, где наличие мутации EGFR являлось критерием включения. Первая группа

пациентов получала пеметрексед и карбоплатин с гефитинибом конкурентно, а вторая изначально получала пеметрексед и карбоплатин с последующим переходом на гефитиниб в качестве поддерживающей терапии. Уровень объективного ответа был схожим в обеих группах, но конкурентный вариант лечения повысил медианы ВБП и ОВ (17,5 против 15,3 мес. ($p = 0,13$) и 41,9 против 30,7 мес. соответственно ($p = 0,036$)). Учитывая достойные результаты исследования, было бы интересно обратиться к подгрупповому анализу.

Медиана ВБП у пациентов на конкурентном варианте лечения не имеет серьезных отличий в зависимости от типа мутации. При мутации L858R она даже несколько выше (18,6 мес.), чем при del19ex (15,9 мес.). Также мВБП у пациентов, опухоль которых несет del19ex, почти одинаковая (15,9 мес. в группе с конкурентным лечением и 15,4 мес. в группе с последовательным лечением), но вот медиана ОВ при этом имеет серьезные статистически значимые отличия в пользу конкурентного варианта лечения (45,3 мес. против 33,3 мес.).

Любопытное наблюдение, что при мутации L858R наблюдается абсолютно обратное явление – очевидная разница в мВБП в зависимости от вида лечения (18,6 против 11,9 мес.) при достаточно скромном выигрыше по мОВ (31,4 против 28,9 мес.). Данные о лечении после прогрессирования предоставлены без стратификации пациентов по типу мутации, поэтому сказать, какое именно лечение в процентном соотношении потом получали пациенты с мутацией L858R, не представляется возможным, и могла ли предшествующая терапия оказать негативное влияние на чувствительность к последующим линиям, тоже сказать сложно.

Но, анализируя имеющиеся данные, можно отметить, что одновременное использование разных терапевтических опций в случае наличия мутации L858R в опухоли все-таки не кажется убедительно выигрышным по сравнению с подходом чередования химиотерапевтического и таргетного агента [23].

В исследовании NEJ009 также изучалась комбинация пеметрекседа/карбоплатина с гефитинибом, но оно имело несколько другой дизайн. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала комбинацию гефитиниба и химиотерапевтический режим, другая – монотерапию гефитинибом. Медиана ВБП достигла 20 мес. при комбинированном подходе, у пациентов с мутацией L858R показатель несколько ниже. Среднее время выживаемости, 2-летняя выживаемость и 5-летняя выживаемость составили 38,5 мес., 69 и 34% для группы гефитиниба и 49,0 мес., 77,1 и 39% для группы комбинации соответственно (HR, 0,822; 95% ДИ, 0,639–1,058; $p = 0,127$). В анализе подгрупп преимущество ОВ для GCP и гефитиниба было сопоставимым в общей популяции пациентов, включая тип мутации активации EGFR и места метастазирования. Тем не менее между пациентами мужского и женского пола наблюдались большие численные различия между группами для общей выживаемости.

Пятилетнее ограниченное среднее время выживаемости (RMST) для группы комбинации было более длительным, чем для группы монотерапии гефитинибом (43,6 против 38,6 мес., $p = 0,017$). Пятилетний период анализа

RMST показал, что применение комбинированной химио-таргетной терапии действительно было связано с 5-месячным улучшением общей выживаемости. Эта тенденция также сохранялась при семилетнем периоде: для группы комбинированной химио-таргетной терапии он был больше, чем для группы монотерапии gefitinibом (51,6 против 45,3 мес., $p = 0,037$). Анализ RMST в течение семилетнего периода наблюдения показал статистически значимое преимущество в 6,3-месячной выживаемости, связанное с комбинированным лекарственным лечением [24].

Другой подход к комбинированной терапии был продемонстрирован в японском исследовании II фазы. Экспериментальная группа пациентов получала gefitinib с 1-го по 56-й день, затем после двухнедельного перерыва были назначены три цикла ХТ цисплатина (80 мг/м^2) и доцетаксела (60 мг/м^2) в дни 71, 92 и 113. После 3 курсов химиотерапии возобновлялась терапия gefitinibом до прогрессирования. В качестве первичной конечной точки была выбрана 2-летняя выживаемость без прогрессирования. В исследовании было проанализировано 33 пациента, из которых 12 достигли двухлетней ВБП, 1-, 2-, 3- и 5-летние показатели составили 67,0, 40,2, 36,9 и 22,0% соответственно, а медиана ВБП составила 19,5 мес.

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

положительный, но отсутствие подгруппового анализа требует более детального изучения данного подхода для пациентов с мутацией L858R в 21-м экзоне [25].

Выводы

Таким образом, анализируя результаты нашего исследования, а также схожих мировых исследований, становится явным тот факт, что наилучшая тактика лечения пациентов, больных немелкоклеточным раком легкого, имеющим мутацию L858R в 21-м экзоне, все еще не определена. Несмотря на успехи монотерапии таргетными препаратами для EGFRmut-опухолей, очевидно различие в ответах на лечение и в клинических исходах в зависимости от вида чувствительной мутации, а также то, что для опухолей с мутацией L858R монотерапии ИТК может быть недостаточно для реализации максимального терапевтического эффекта. Предварительными результатами нашего исследования мы показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов может стать новой достойной опцией, позволяющей как увеличить медиану ВБП, так и, возможно, статистически значимо медиану общей выживаемости. 

Поступила / Received 02.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024

Принята в печать / Accepted 08.05.2024

Список литературы / References

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 254 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
- Patel JN, Ersek JL, Kim ES. Lung cancer biomarkers, targeted therapies and clinical assays. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):503–514. <https://doi.org/10.3978%2Fj.issn.2218-6751.2015.06.02>.
- Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):608–622. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.12.014>.
- Choi HY, Chang JE. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13618. <https://doi.org/10.3390/ijms241713618>.
- Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z et al. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107161>.
- Tamirat MZ, Koivu M, Elenius K, Johnson MS. Structural characterization of EGFR exon 19 deletion mutation using molecular dynamics simulation. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0222814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222814>.
- Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, Eck MJ. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):217–227. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.12.017>.
- Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res*. 2006;66(16):8163–8171. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0453>.
- Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179–1186. <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. 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/nejmoa1713137>.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577–589. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30033-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30033-x).
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121–128. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70364-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70364-x).
- Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2017;104:119–125. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.022>.
- Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454–1466. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30608-3).
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A 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(25):5892–5899. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.840>.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F 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(12):1545–1552. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.1474>.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V 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. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.001>.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):785–794. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.07.215>.
- Yamaguchi H, Hsu JL, Chen CT, Wang YN, Hsu MC, Chang SS et al. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor

- inhibitors on cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):845–854. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-2621>.
21. Dudnik E, Lopategui J, Chevarie-Davis M, Natale RB. Combined chemotherapy (CT) and erlotinib (E) as a first-line treatment of EGFRmutated (EGFR M) NSCLC. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):e19076. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e19076.
 22. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L 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. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.1315>.
 23. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO Open.* 2018;3(2):e000313. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000313>.
 24. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S et al. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3587–3592. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02911>.
 25. Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer.* 2015;89(3):287–293. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.016>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.О. Мандрина, К.К. Лактионов

Концепция и дизайн исследования – М.О. Мандрина, К.К. Лактионов

Написание текста – М.О. Мандрина, Т.Д. Барболина

Сбор и обработка материала – М.О. Мандрина, К.К. Лактионов, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова

Обзор литературы – М.О. Мандрина, К.К. Лактионов, Т.Д. Барболина

Анализ материала – М.О. Мандрина, К.К. Лактионов

Статистическая обработка – М.О. Мандрина

Редактирование – К.К. Лактионов, Т.Д. Барболина, Л.Ю. Владимирова

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов, Л.Ю. Владимирова

Contribution of authors:

Concept of the article – Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov

Study concept and design – Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov

Text development – Maryana O. Mandrina, Tatyana D. Barbolina

Collection and processing of material – Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov, Anna E. Storozhakova, Liubov Yu. Vladimirova

Literature review – Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov, Tatyana D. Barbolina

Material analysis – Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov

Statistical processing – Maryana O. Mandrina

Editing – Konstantin K. Laktionov, Tatyana D. Barbolina, Liubov Yu. Vladimirova

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov, Liubov Yu. Vladimirova

Информация об авторах:

Мандрина Марьяна Олеговна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; minavasya@yandex.ru

Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ассистент кафедры онкологии лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко», Российский университет медицины (РосуниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Katan4ik@list.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; исполняющий обязанности заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Maryana O. Mandrina, Postgraduate Student of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; minavasya@yandex.ru

Tatyana D. Barbolina, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant, Department of Oncology, Medical Faculty, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N.A. Semashko", Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Katan4ik@list.ru

Liubov Y. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Acting Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru