

О.П. Колеснік, А.І. Шевченко, А.В. Каджоян, В.О. Кузьменко, А.О. Кабаков, В.В. Михайлов

Роль таргетної терапії у лікуванні хворих на рак легені з позитивними *EGFR*-мутаціями (огляд літератури)

Запорізький державний медичний університет

Одержано 00.00.2018

Прийнято до друку 00.00.2018

Важливою проблемою в онкології є лікування хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) III–IV стадії. Актуальність питання пов'язана з тим, що більш ніж половина пацієнтів із НДКРЛ мають IIIВ (22,0%) або IV стадію захворювання (32,0%). Основною метою лікування хворих із запавним НДКРЛ, крім підвищення виживаності, є поліпшення якості життя. Терапія запавного раку легені на початку ХХ сторіччя стартувала із незадовільних результатів, у більшості досліджень медіана виживаності становила від 4,0 до 6,0 міс, а загальна виживаність — від 10,0 до 15,0%. Але з 2000-х років почалася ера таргетної терапії, і в останнє десятиліття вона зайняла одне з основних місць у наукових дослідженнях. А вже на цей момент, в 2018 р., згідно з даними NCCN 2018 та ESMO 2017, визначення драйверних мутацій є першим кроком у виборі оптимальної тактики лікування пацієнтів із запавним раком легені. Однією з найрозповсюдженіших мутацій у світі (насамперед у Північній Америці та Азії) у хворих на рак легені є *EGFR*-мутація. У хворих з наявністю *EGFR*-мутацій відповідь на лікування інгібіторами тирозинкінази становить 70,0–100,0%, а при їх відсутності — 0,0–30,0%. На сьогодні виділяють три генерації інгібіторів тирозинкінази *EGFR*: перша — ерлотиніб та гефітиніб, друга — афатиніб, третя — осимертиніб.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені; рецептор епідермального фактора росту (*EGFR*); інгібітори тирозинкінази; таргетна терапія.

З 1985 р. і до сьогодні рак легені (РЛ) є лідером у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в усьому світі. Щороку у світі діагностують більш ніж 1,6 млн нових випадків захворювання на РЛ (12,0% усіх вперше виявлених злоякісних новоутворень), серед них 1,2 млн — у чоловіків, 440 тис. — у жінок. Так, за даними 2012 р., у світі від РЛ померли більше 1,6 млн людей. Прогнозується, що до 2035 р. смертність від РЛ становитиме 3,0 млн осіб на рік. Лідером із захворюваності на РЛ є Центральна і Східна Європа (53,5 випадку на 100 тис. населення).

Важливою проблемою в онкології є лікування хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) III–IV стадії. Актуальність питання пов'язана з тим, що більш ніж половина хворих на НДКРЛ мають IIIВ (22,0%) або IV стадію захворювання (32,0%). При III стадії спостерігається значне зниження загальної виживаності, при IIIА стадії 5 років прожили 36,0% пацієнтів, IIIВ — 26,0%, IIIС — усього лише 13,0%. Низькими залишаються показники загальної однорічної виживаності при IV стадії РЛ (10,0% — при IVA і <1,0% — при IVB) [1, 2]. Терапія запавного РЛ на початку ХХ сторіччя стартувала із незадовільних результатів, у більшості досліджень медіана виживаності становила від 4 до 6 міс, а загальна виживаність — від 10,0 до 15,0% [3]. З 1970-х років проведено низку досліджень, у яких було показано перевагу застосування поліхіміотерапії при запавному НДКРЛ перед найкращою симптоматичною терапією [4–6]. Наступним кроком у розвитку стратегій лікування при РЛ стало дослідження ефективності рослинних алкалоїдів (вінбластин, етопозид та віндезин) у комбінації з препаратами платини, проведено у 80-х роках ХХ сторіччя. У більшості досліджень доведено перевагу комбінації платини і вінкалоїдів перед монотерапією препаратами платини в строках безрецидивної та загальної виживаності. На початку 90-х років ХХ сторіччя стали доступними для лікування препарати хіміотерапії третього покоління — паклітаксел, доцетаксел, гемцитабін, вінорельбін. У 2002 р. проведено дослідження ESOГ с метою порівняння ефективності різних «дублетів» платини. Згідно з отриманими даними жодна з комбінацій не продемонструвала статистично значущої переваги в термінах безрецидивної та загальної виживаності [7]. Важливою метою лікування хворих із запавним НДКРЛ, крім підвищення виживаності, є поліпшення якості життя [8].

З 2000-х років почалася ера таргетної терапії і в останнє десятиліття вона зайняла домінуюче місце в наукових дослідженнях.

А вже на цей момент, в 2018 р., згідно з даними NCCN 2018 та ESMO 2017 визначення драйверних мутацій є першим кроком у виборі оптимальної тактики лікування хворих із запавним РЛ (рис. 1).

Перш за все це пов'язано із значною розповсюдженістю різноманітних мутацій. Так, О. Calvaуга та співавтори у 2017 р. вивчали поширеність мутацій у Європі, Азії та Північній Америці у пацієнтів із РЛ. На рис. 2 відображено результати їх дослідження.

Як видно з наведеної карти, однією з найрозповсюдженіших мутацій у світі (насамперед у Північній Америці та Азії) у хворих на РЛ є *EGFR*-мутація [9].

У зв'язку з цим науковці всього світу почали шукати способи лікування хворих на НДКРЛ залежно від генних мутацій. У табл. 1 відображено еволюцію вивчення використання таргетних препаратів у лікуванні пацієнтів із НДКРЛ, затверджених Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (Food and Drug Administration — FDA). Впровадження цієї групи препаратів дозволило значно поліпшити показники як загальної, так і безрецидивної виживаності [10].

Як видно з наведеної табл. 2, першим таргетним препаратом, затвердженим для лікування хворих на НДКРЛ, був бевацизумаб. Так, у дослідженні А. Sandler і співавторів (2006) при застосуванні бевацизумабу в комбінації з платиновмісним дублетом (паклітаксел, карбоплатин) вдалося досягти вражаючих на той момент цифр загальної виживаності [11] (рис. 3).

Процес розвитку пухлини легені супроводжується активацією певних генів та рецепторів. *EGFR*, або рецептор епідермального фактора росту, — це рецептор, розташований на мембрані клітини. Активація цього рецептора запускає низку реакцій, які блокують апоптоз, підвищують активність ракової клітини і стимулюють пухлинну прогресію [12].

В «Індійському журналі раку» у 2013 р. опубліковано яскраву ілюстрацію (рис. 4), на якій зображено розповсюдження саме *EGFR*-мутацій у світі, та визначено країни, в яких ця мутація є найпоширенішою серед усіх випадків захворювання на НДКРЛ. Лідерами за цією мутацією є Індія, Китай,

TARGETED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 2)

Subsequent Therapy

- Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6-12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

Sensitizing EGFR Mutation

- First-line therapy
 - Afatinib¹
 - Erlotinib²
 - Gefitinib^{3,4}
 - Osimertinib⁵
- Subsequent therapy
 - Osimertinib⁶

ALK Rearrangement

- First-line therapy
 - Alectinib^{7,8}
 - Ceritinib⁹
 - Crizotinib^{10,11}
- Subsequent therapy
 - Alectinib^{12,13}
 - Brigatinib¹⁴
 - Ceritinib¹⁵

ROS1 Rearrangement

- First-line therapy
 - Ceritinib¹⁶
 - Crizotinib¹⁷

BRAF V600E Mutation

- First-line therapy
 - Dabrafenib/trametinib¹⁸
- Subsequent therapy
 - Dabrafenib/trametinib^{19,20}

PD-L1 Expression

- First-line therapy
 - Pembrolizumab^{21,22}
- Subsequent therapy
 - Atezolizumab²³
 - Nivolumab^{24,25}
 - Pembrolizumab²⁶

Рис. 1. Рекомендації NCCN 2018 р. у лікуванні метастатичного НДКРЛ [2]

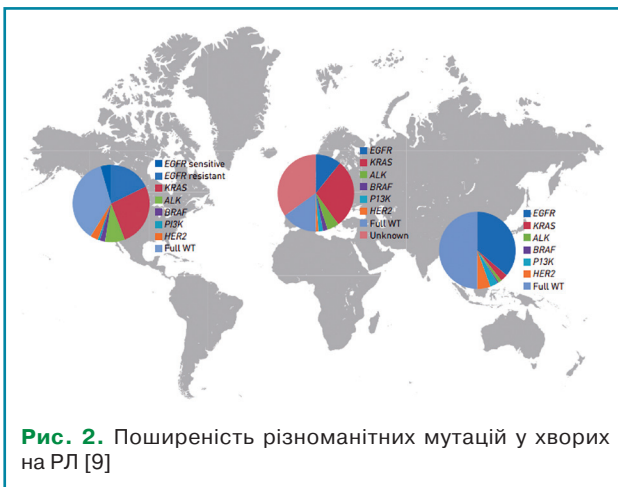


Рис. 2. Поширеність різноманітних мутацій у хворих на РЛ [9]

Австралія, Бразилія, США, Японія, Корея, Тайланд, В'єтнам, Філіппіни, а у Європі — Іспанія, Франція, Італія [13].

Ген *EGFR* знаходиться у 7-й хромосомі (7p11.2). Найбільш досліджені мутації гена — G719S, L858R, L861Q та в екзонах 19 і 21. Серед всіх мутацій найбільше клінічне значення мають мутації екзонів 18 (G719A/C), 21 (L858R і L861Q) та делеція ексона 19.

Мутації *EGFR* пов'язані з певними клінічними характеристиками пацієнтів:

- мутації частіше виникають у жінок, ніж у чоловіків (42,0% проти 14,0%);
- мутації частіше виникають у пацієнтів, які ніколи не палили (<100 сигарет), — 51,0% проти 10,0%;
- мутації частіше виникають у пацієнтів з аденокарциномою порівняно з іншими типами РЛ (40,0% проти 3,0%);
- мутації частіше виникають в азійській популяції [12].

У хворих на НДКРЛ визначення мутації гена *EGFR* є обов'язковою процедурою для вибору оптимальної тактики

Таблиця 1. Еволюція вивчення використання таргетних препаратів у лікуванні пацієнтів із НДКРЛ, що затверджені FDA

Препарат	Група	Рік	Показання
Бевацизумаб	Анти-VEGF моноклональні антитіла	2006	У комбінації з карбоплатином та паклітакселом для метастатичного неплоскоклітинного НДКРЛ
Ерлотиніб	Перша генерація EGFR інгібіторів тирозинкінази	2013	EGFR-мутації (делеція ексона 19 або L858R) метастатичний НДКРЛ
Афатиніб	Друга генерація EGFR інгібіторів тирозинкінази	2013	EGFR-мутації (делеція ексона 19 або L858R) метастатичний НДКРЛ
Рамуцирумаб	Анти-VEGF2 моноклональні антитіла	2014	У комбінації з доцетакселом у лікуванні пацієнтів із метастатичним НДКРЛ, які прогресували під час або після хіміотерапії на основі платини
Цертиніб	Друга генерація ALK/ROS1 інгібіторів тирозинкінази	2014	ALK-асоційований метастатичний НДКРЛ, який прогресував або резистентний до кризотинібу
Нецитимумаб	Друга генерація EGFR інгібіторів тирозинкінази	2015	У комбінації з гемцитабіном і цисплатином як перша лінія терапії метастатичного плоскоклітинного НДКРЛ
Гефітиніб	Перша генерація EGF інгібіторів тирозинкінази	2015	EGFR-мутації (делеція ексона 19 або L858R) метастатичний НДКРЛ
Осимертиніб	Третя генерація EGFR інгібіторів тирозинкінази	2015	EGFR T790M+ метастатичний НДКРЛ, який прогресував під час або після лікування EGFR інгібіторами тирозинкінази
Кризотиніб	Перша генерація ALK/ROS1 інгібіторів тирозинкінази	2011	ALK-асоційований метастатичний НДКРЛ
Алектиніб	Друга генерація ALK інгібіторів тирозинкінази	2015	ROS1-асоційований метастатичний НДКРЛ
Бригатиніб	Друга генерація ALK інгібіторів тирозинкінази	2017	ALK-асоційований метастатичний НДКРЛ, який прогресував або резистентний до кризотинібу
		2017	Перша лінія лікування ALK-асоційованого метастатичного НДКРЛ
		2017	ALK-асоційований метастатичний НДКРЛ, який прогресував або резистентний до кризотинібу

терапії, тому що відповідь на протипухлинне таргетне лікування у пацієнтів з *EGFR*-мутаціями набагато краща, ніж при проведенні стандартної хіміотерапії. Інгібітори тирозинкінази є стандартною терапією першої лінії у пацієнтів із НДКРЛ з наявними мутаціями *EGFR* [14–16]. Блокуючи фосфорилування рецепторної тирозинкінази, зазначені препарати пригнічують проліферацію, інвазію, ангиогенез, метастазування пухлини, а також апоптоз (рис. 5).

У хворих з наявністю *EGFR*-мутацій відповідь на лікування інгібіторами тирозинкінази становить 70,0–100,0,0%, а при відсутності мутацій — 0–30,0%.

Інгібітором тирозинкінази першого покоління у лікуванні хворих на НДКРЛ з *EGFR*-мутацією є ерлотиніб [17]. Так, у багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні III фази С. Zhou та співавтори

(2011) порівнювали ефективність ерлотинібу в якості першої лінії терапії проти хіміотерапії (гемцитабін + карбоплатин) у пацієнтів із НДКРЛ з *EGFR*-мутацією. Безрецидивна виживаність була значно вищою у хворих, які лікувалися ерлотинібом, — 13,1 міс, ніж у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, — 4,6 міс (рис. 6). Хіміотерапія була пов'язана з більшою токсичністю III або IV ступеня (нейтропенія, тромбоцитопенія), ніж лікування ерлотинібом, для якого було характерним лише підвищення концентрації трансаміназ та висипання на шкірі [18].

Також ерлотиніб може подовжувати виживаність у пацієнтів із НДКРЛ після лікування першою або другою лінією хіміотерапії. Співробітники Національного інституту раку Канади F.A. Shepherd і співавтори (2005) у дослідженні визначили підвищення як загальної, так і безрецидивної виживаності у пацієнтів, які приймали ерлотиніб (рис. 7). При цьому медіана загальної виживаності становила 6,7 міс у групі ерлотинібу і 4,7 міс — в групі плацебо відповідно, а середня тривалість відповіді була 7,9 міс в групі ерлотинібу та 3,7 міс — в групі плацебо [19].

Ще в одному дослідженні III фази EURTAC (2012) вивчали ефективність ерлотинібу в якості першої лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ з *EGFR*-мутаціями: делецією 19-го екзона і мутацією в 21-му екзоні L585R. З 2007 по 2011 р. у дослідження було включено 174 пацієнти. Із них 86 хворих отримували ерлотиніб, а 87 — стандартну хіміотерапію (цисплатин/доцетаксел та гемцитабін/цисплатин). Медіана безрецидивної виживаності становила 9,7 міс у групі ерлотинібу і 5,2 міс — у групі стандартної хіміотерапії (рис. 8). Дослідження продемонструвало, що ерлотиніб можливо використовувати в осіб європейської популяції за наявності мутації гена *EGFR* [20].

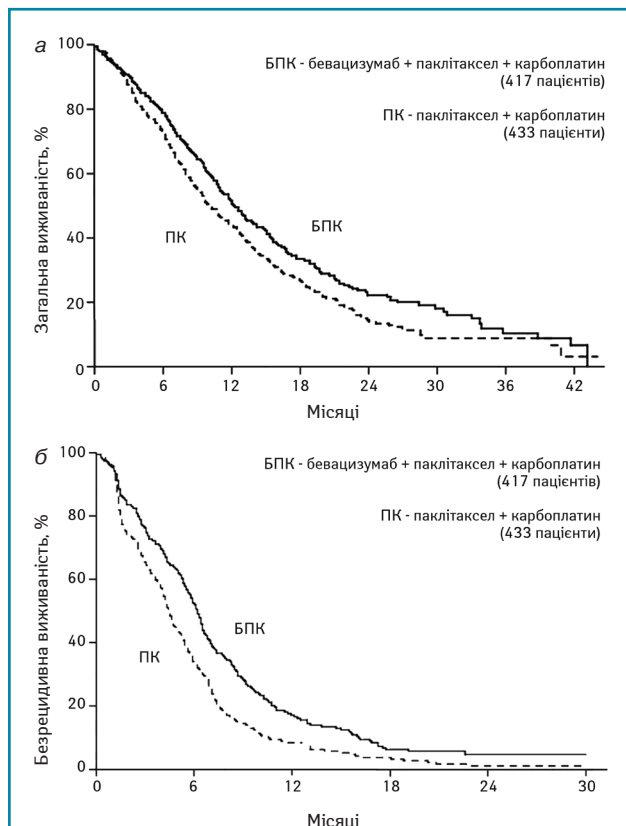


Рис. 3. Результати дослідження А. Sandler і співавторів [11] (2006): а — загальна виживаність; б — безрецидивна виживаність

Пригнічення активності *EGFR*-рецептора інгібіторами тирозинкінази

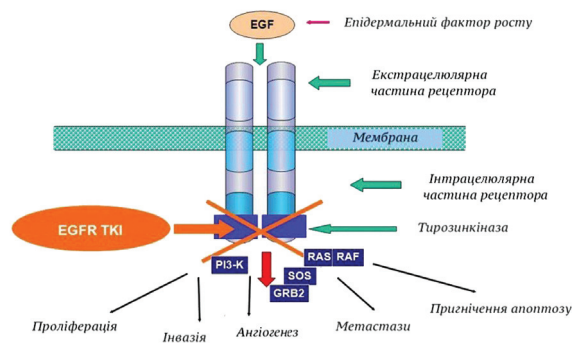


Рис. 5. Механізм дії інгібіторів тирозинкінази [16]

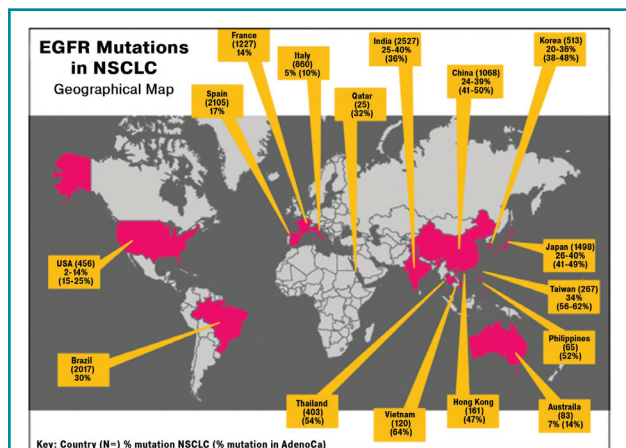


Рис. 4. Розповсюдження *EGFR*-мутацій у світі [13]

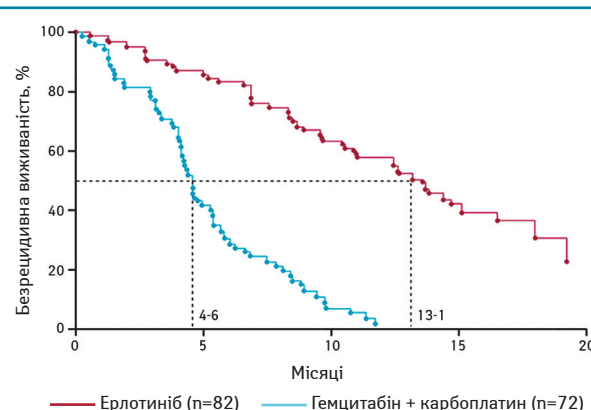


Рис. 6. Безрецидивна виживаність у дослідженні С. Zhou (2011) [18]

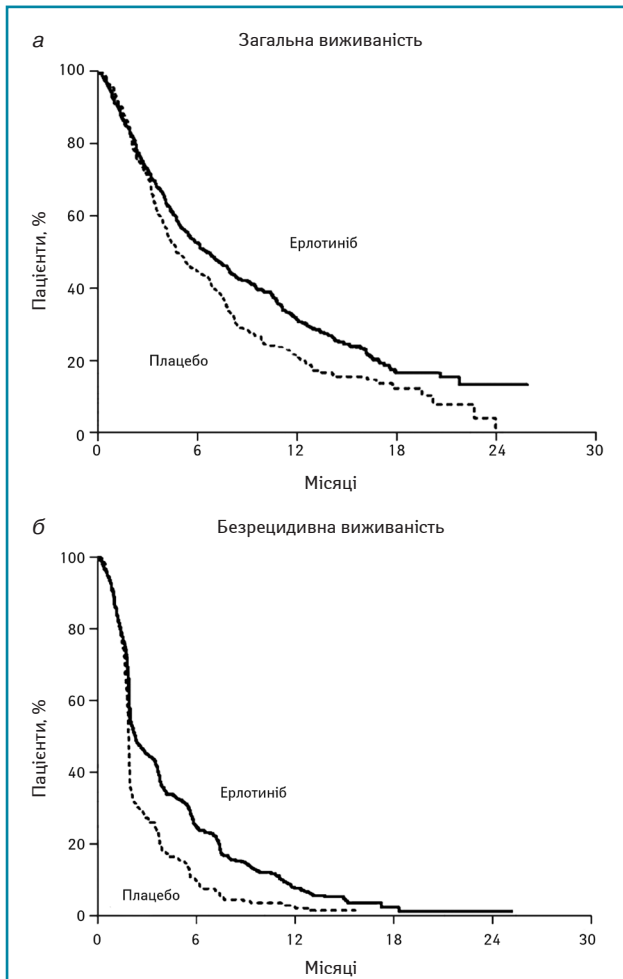


Рис. 7. Результати дослідження F.A. Shepherd (2005) [19]: а — загальна виживаність; б — безрецидивна виживаність

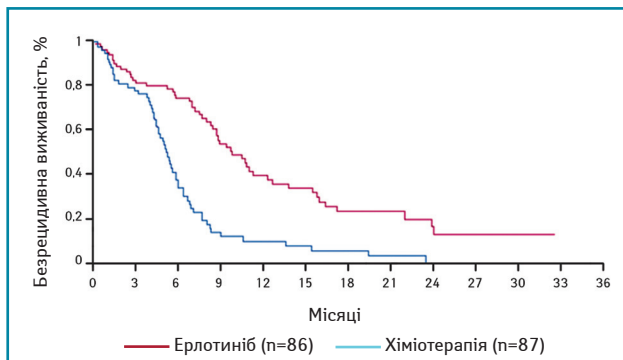


Рис. 8. Результати дослідження EORTC щодо ефективності ерлотинібу порівняно з хіміотерапією [20]

Вивчали також вплив ерлотинібу на загальну виживаність. Так, у відкритому дослідженні II фази JO22903 показник медіани загальної виживаності становив 36,3 міс [21] (рис. 9).

Гефітиніб — ще один інгібітор тирозинкінази, який використовується в якості терапії першої лінії хворих на НДКРЛ. Причому ефективність гефітинібу була доведена тільки у пацієнтів з наявністю *EGFR*-мутацій. Так, у дослідженні IPASS, проведеному у Східній Азії, 609 пацієнтів отримували гефітиніб і 608 — карбоплатин + паклітаксел. Однорічна безрецидивна виживаність становила 24,9 і 6,7%, частота відповіді — 43,0% проти 32,2% відповідно. Безрецидивну та загальну виживаність наведено на табл. 2 [22].

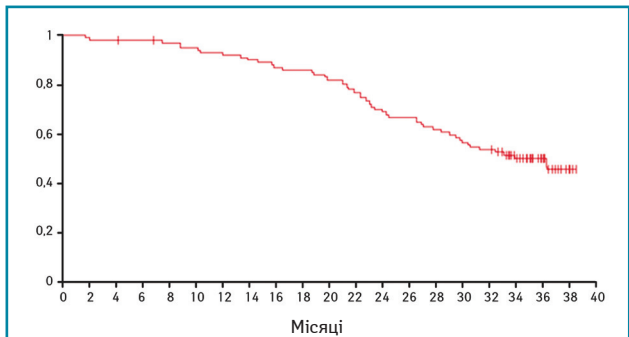


Рис. 9. Медіана загальної виживаності у дослідженні JO22903 [21]

Таблиця 2. Дослідження IPASS – вивчення ефективності гефітинібу

Статус EGFR	Схема лікування	Безрецидивна виживаність	Загальна виживаність
EGFR+	Гефітиніб	9,5	22,0
EGFR+	Карбоплатин/паклітаксел	6,3	22,0
EGFR–	Гефітиніб	1,5	11,2
EGFR–	Карбоплатин/паклітаксел	6,5	12,7

За даними табл. 2 видно, що у хворих з *EGFR*-негативною мутацією хіміотерапія була більш ефективною. Також виявлено значно нижчий профіль токсичності при прийомі гефітинібу порівняно з хіміотерапією.

У ще одному дослідженні IV фази J.Y. Douillard та співавтори (2014) вивчали ефективність ефітинібу у пацієнтів європеїдної раси з ПІВ–IV стадіями неплоскоклетинного РЛ, в якому взяли участь 1060 пацієнтів, у 859 з яких був відомий *EGFR*-статус. Досліджували такі мутації, як L858R (31,1%), делеція 19-го екзона (65,1%) і T790M. Відповідь на лікування була відзначена у 69,8% пацієнтів, медіана безрецидивної виживаності становила 9,7 міс, а медіана загальної виживаності — 19,2 міс (рис. 10) [23].

Окрім вищевказаних досліджень, ефективність гефітинібу вивчали також у інших роботах, наведених у табл. 3.

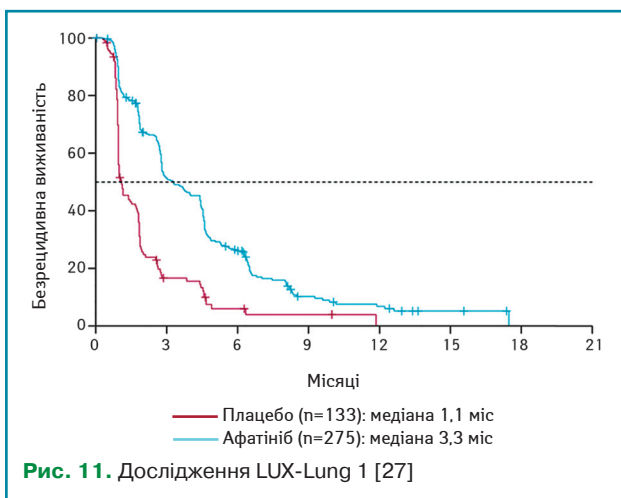
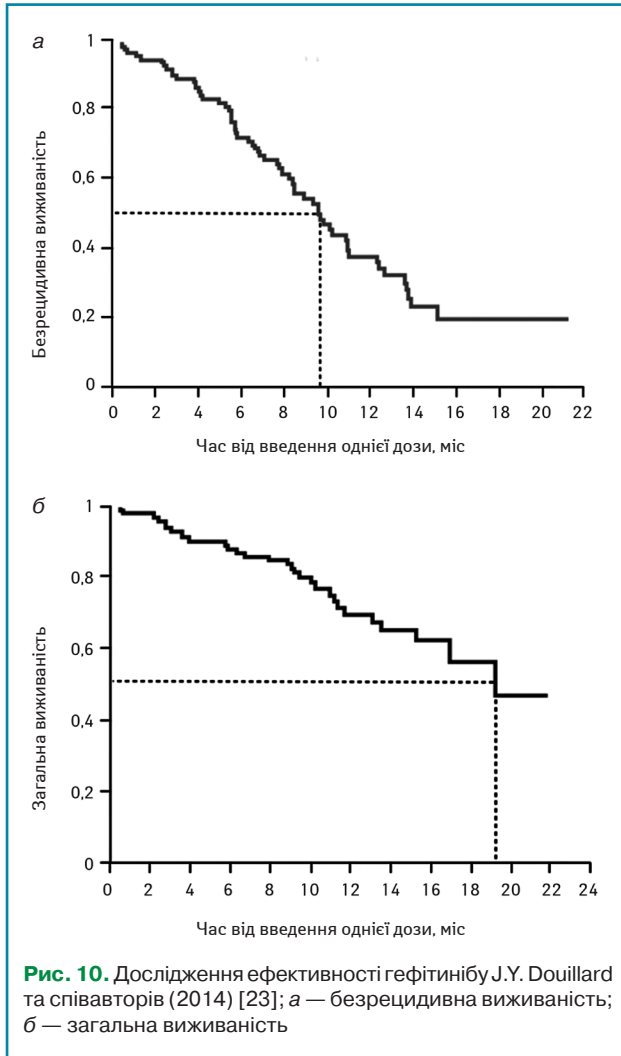
Тож ерлотиніб та гефітиніб є інгібіторами тирозинкінази першого покоління, які використовуються в якості першої лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ з наявністю *EGFR*-мутацій.

Препаратом другого покоління для лікування пацієнтів із НДКРЛ з *EGFR*-мутаціями є афатиніб.

Вища ефективність цього препарату порівняно з плацебо була доведена у дослідженні LUX-Lung 1, в якому взяли участь 585 пацієнтів, 390 з яких лікувалися афатинібом, а 195 — плацебо відповідно. Медіана безрецидивної виживаності була вищою в групі афатинібу — 3,3 міс, ніж в групі плацебо — 1,1 міс (рис. 11) [27].

Також ефективність афатинібу вивчали у двох рандомізованих дослідженнях III фази LUX-Lung 3 та LUX-Lung 6, в яких проводилося порівняння ефективності афатинібу у хворих з ПІВ–IV стадіями НДКРЛ (аденокарцинома) [28]. LUX-Lung 3 — афатиніб порівнювали зі схемою пеметрексед/цисплатин, при цьому медіана загальної виживаності становила 28,2 міс у групі афатинібу і 28,2 міс — у групі пеметрекседу/цисплатину. LUX-Lung 6 — афатиніб проти гемцитабіну/цисплатину, при цьому медіана загальної виживаності становила 23,1 міс в групі афатинібу і 23,5 міс — в групі гемцитабіну/цисплатину. Однак при аналізі виживаності залежно від різних мутацій в гені *EGFR* відзначено відмінність у цьому показнику при делеції 19-го екзона. У LUX-Lung 3 дослідженні медіана загальної виживаності становила 33,3 міс проти 21,1 міс, а в LUX-Lung 6 — 31,4 і 18,4 міс відповідно [28]. Водночас не відзначено відмінності у виживаності хворих з Leu858Arg-positiv *EGFR* пухлинами (рис. 12).

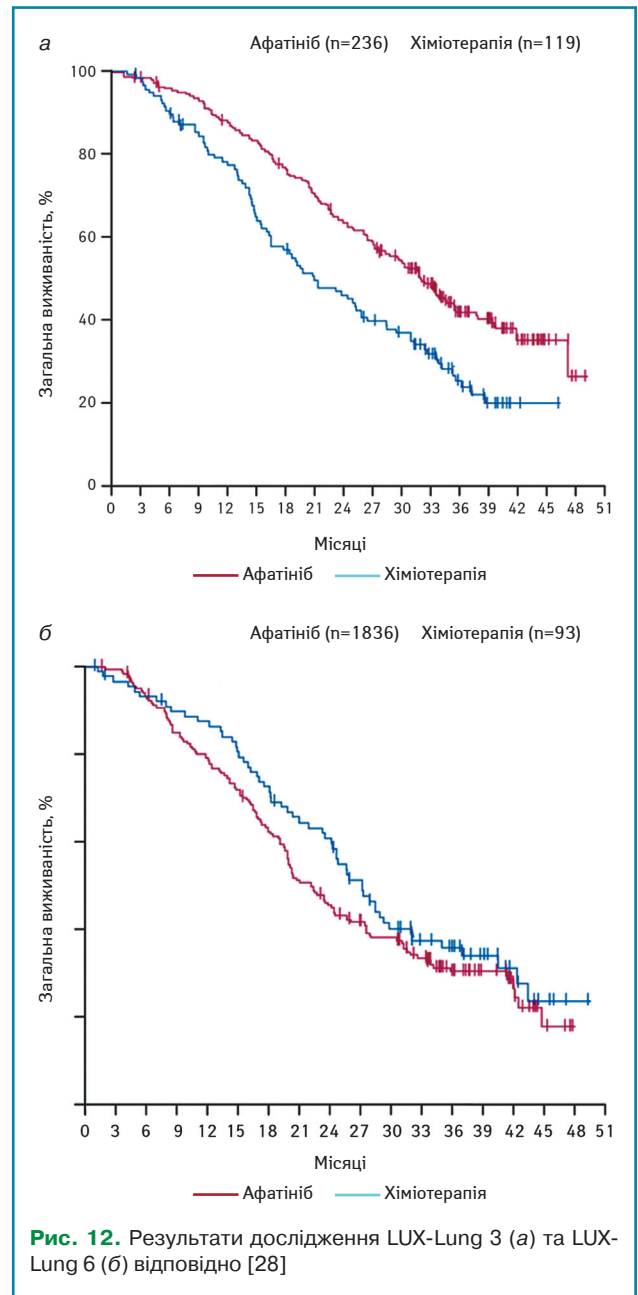
Афатиніб порівнювали з гефітинібом в якості першої лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ з *EGFR*-мутаціями у дослідженні LUX-Lung 7 2016 р. Медіана безрецидивної виживаності сягала



11,0 міс у групі афатінібу проти 10,9 міс з гефітінібом, тобто суттєвої різниці не виявлено [29] (рис. 13).

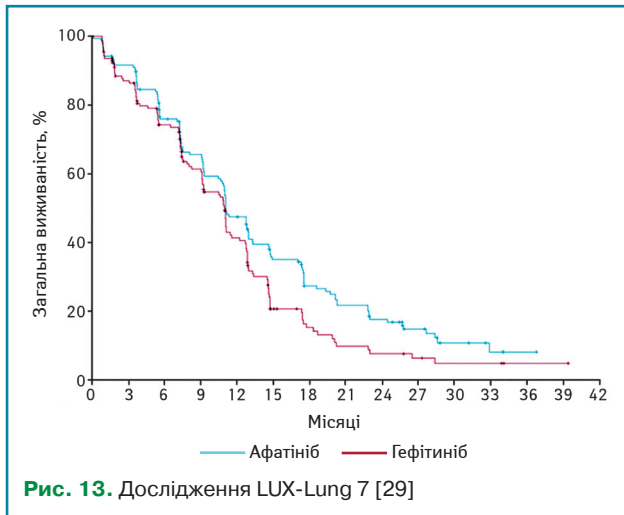
Отже, афатініб, препарат другого покоління інгібіторів тирозинкінази, також може застосовуватися як терапія першої лінії у пацієнтів із НДКРЛ з наявністю *EGFR*-мутацій.

До препаратів третьої генерації інгібіторів тирозинкінази *EGFR* належить осимертиніб. Препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр, зв'язується з резистентними T790M і зі звичайними рецепторами (делеція екзо-



Таблиця 3. Гефітініб в якості першої лінії терапії хворих на НДКРЛ з *EGFR*-мутаціями

Дослідження	Фаза дослідження	Мутація	Вид лікування (кількість пацієнтів)	Об'єктивна швидкість відповіді, %	Медіана безрецидивної виживаності/час до прогресії	Медіана загальної виживаності
First-Signal (2009) [24]	Фаза III	EGFR+	Гефітініб	84,6	8,4	30,6
			Гемцитабін + цисплатин	37,5	6,7	26,5
NEJSG002 (2010) [25]	Фаза III	EGFR+	Гефітініб (115)	73,7	10,8	30,5
			Карбоплатин + паклітаксел (115)	30,7	5,4	23,6
WJTOG3405 (2010) [26]	Фаза III	EGFR+	Гефітініб (88)	62,1	9,2	30,9
			Цисплатин + доцетаксел (89)	32,2	6,3	—



на 19 і L858R). Саме з наявністю мутацій T790M пов'язана резистентність до терапії ерлотинібом і гефітинібом [30].

У дослідженні FLAURA 2017 р. були рандомізовані 556 пацієнтів з наявністю EGFR-мутацій, які отримували осимертиніб проти терапії гефітинібом та ерлотинібом. Медіана безрецидивної виживаності була значно вищою у пацієнтів групи осимертинібу — 18,9 міс проти 10,2 міс у групі гефітинібу та ерлотинібу відповідно. Об'єктивна відповідь суттєво не відрізнялася — 80 і 76%. Медіана загальної відповіді становила 17,2 міс проти 8,5 міс. Негативні прояви були однаковими [30]. Даних для оцінки загальної виживаності ще не достатньо (рис. 14).

Тож у цьому дослідженні осимертиніб був більш ефективний, ніж гефітиніб і ерлотиніб, у пацієнтів з метастатичним НДКРЛ.

У дослідженні AURA 3 порівняли ефективність осимертинібу і пеметрекседу у 419 пацієнтів з EGFR T790M+ мутаціями, які отримували інгібітори тирозинкінази як першу лінію терапії [31]. Медіана безрецидивної виживаності була значно вищою у пацієнтів, які отримували осимертиніб (10,1 міс проти 4,4 міс). Об'єктивна відповідь на лікування також була вищою в групі осимертинібу (71,0% проти 31,0%). Медіана безрецидивної виживаності у пацієнтів з метастазами в головному мозку так само була вищою при застосуванні осимертинібу (8,5 міс проти 4,2 міс). При цьому кількість негативних проявів у групі осимертинібу була в 2 рази меншою, ніж при використанні ерлотинібу та гефітинібу (23,0% проти 47,0%) [31] (рис. 15).

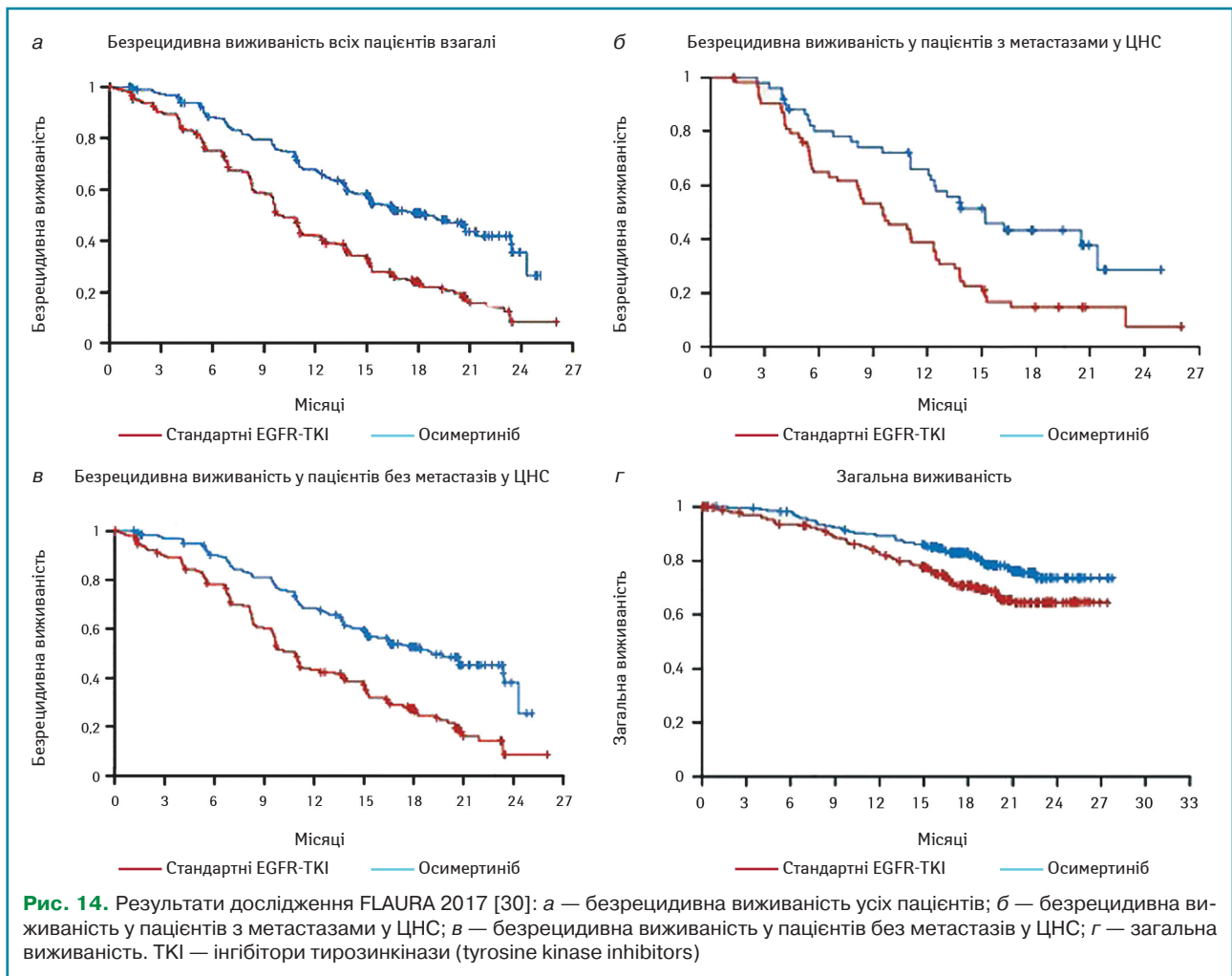
Отже, осимертиніб також може застосовуватися в якості першої лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ з наявністю EGFR-мутацій.

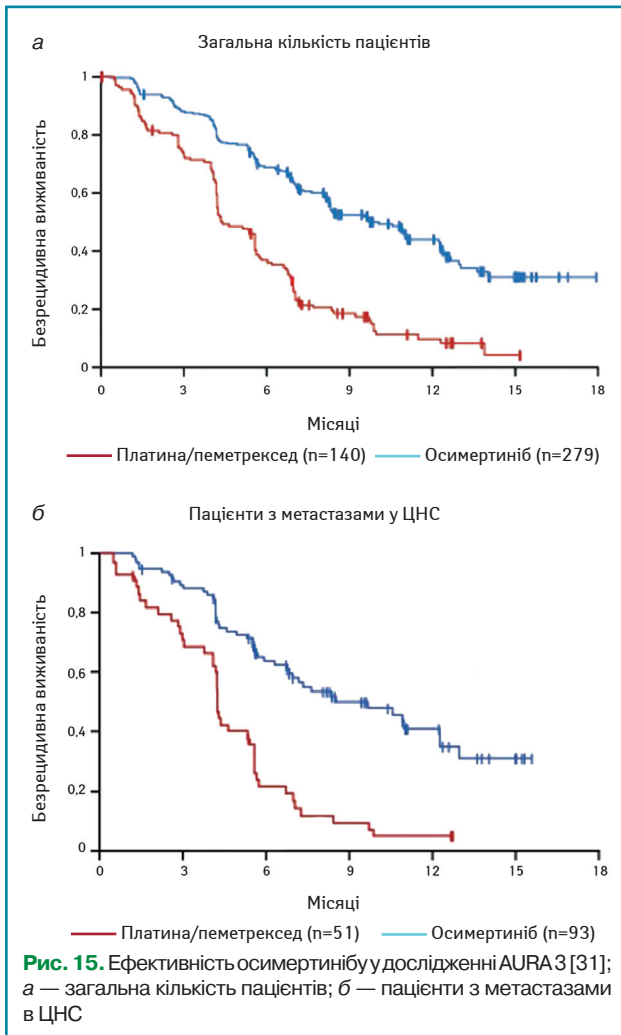
ВИСНОВКИ

1. Визначення драйверних мутацій є першим кроком у виборі оптимальної тактики лікування у пацієнтів з НДКРЛ.

2. Однією з найрозповсюдженіших мутацій в світі (насамперед у Північній Америці та Азії) у хворих на РЛ є EGFR-мутація.

3. У хворих з наявністю EGFR-мутацій відповідь на лікування інгібіторами тирозинкінази становить 70,0–100,0%, а при їх відсутності — 0,0–30,0%. Серед всіх мутацій найбільше клінічне значення мають зміни у екзонах 18 (G719A/C), 21 (L858R і L861Q) та делеція екзона 19.





4. На сьогодні виділяють три генерації інгібіторів тирозинкінази EGFR: перша — ерлотиніб та гефітиніб, друга — афатиніб, третя — осимертиніб. Показанням до застосування цієї групи препаратів є наявність мутацій гена *EGFR*. За наявності резистентності до ерлотинібу та гефітинібу може бути застосований осимертиніб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kris M.G. (2005) How today's developments in the treatment of non-small cell lung cancer will change tomorrow's standards of care. *Oncologist*, 2: 23–29. doi: 10.1634/theoncologist.10-90002-23
2. American Cancer Society (2018) Available at: <https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
3. Spiro S.G., Silvestri G.A. (2005) One hundred years of lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(5): 523–529. doi: 10.1164/rccm.200504-531OE
4. Grilli R., Oxman A., Julian J. (1993) Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J. Clin. Oncol.*, 11(10): 1866–1872. doi: 10.1200/JCO.1993.11.10.1866
5. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. [No authors listed] (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*, 311(7010): 899–909. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.899>
6. Cardenal F., López-Cabrero M., Anton A. et al. (1999) Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17(1): 12–18. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.12
7. Comis R.L. (2003) A brief history of the research and treatment of lung cancer from 1970 to 2003. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8(4): 230–233. doi: 10.1007/s10147-003-0337-5
8. Waechter F., Passweg J., Tamm M. et al. (2005) Significant progress in palliative treatment of non-small cell lung cancer in the past decade. *Chest*, (3): 738–747. doi: 10.1378/chest.127.3.738
9. Calvayrac O., Pradines A., Pons E. et al. (2017) Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. *Eur. Respir. J.*, 49: 1601734. doi: 10.1183/13993003.01734-2016
10. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer. Press release of the Food and Drug Administration, November 13, 2015. Retrieved from: <https://www.cancer.org/latest-news/fda-approves-tagrisso-osimertinib-for-non-small-cell-lung-cancer.html>
11. Sandler A., Gray R., Perry M. et al. (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 355(24): 2542–2550. doi: 10.1056/NEJMoa061884
12. Santos G., Shepherd F.A., Tsao M.S. (2011) EGFR mutations and lung cancer. *Annu. Rev. Pathol.*, 6: 49–69. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130206

13. Parikh P., Puri T. (2013) Personalized medicine: Lung Cancer leads the way. *Indian J. Cancer*, 50: 77–79. doi: 10.4103/0019-509X.117005
14. Masters G.A., Temin S., Azoli C.G. et al. (2015) Systemic therapy for Stage IV nonsmall-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J. Clin. Oncol.*, 33: 3488–3515. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1342
15. Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 27: Suppl 5: v1–v27. Retrieved from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
16. Tan D.S., Yom S.S., Tsao M.S. et al. (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016. *J. Thorac. Oncol.*, 11: 946–963. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.008
17. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. (2010) Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 11: 521–529. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70112-1
18. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 12(8): 735–742. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X
19. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353(2): 123–132. doi: 10.1056/NEJMoa050753
20. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2012) 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.*, 13: 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
21. Yamamoto N., Goto K., Nishio M. et al. (2017) Erratum to: Final overall survival in JO22903, a phase II, open-label study of first-line erlotinib for Japanese patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 22(1): 79. doi: 10.1007/s10147-016-1052-3
22. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 361: 947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699
23. Douillard J.Y., Ostoros G., Cobo M. et al. (2014) First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br. J. Cancer*, 110: 55–62. doi: 10.1038/bjc.2013.721
24. Lee J.S., Park K., Kim S.W. et al. (2009) A randomized phase III study of gefitinib (Iressa) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. (Abstract PRS. 4). *J. Thorac. Oncol.*, 4 (Suppl. 1): S283.
25. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, 362: 2380–2388. doi: 10.1056/NEJMoa0909530
26. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. (2010) 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.*, 11: 121–128. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X
27. Miller V., Hirsh V., Cadranet J. et al. (2012) Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.*, 13(5): 528–538. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70087-6
28. Yang J., Wu Y., Schuler M. et al. (2015) 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.*, 16: 141–151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8
29. Park K., Tan E., O'Byrne K. et al. (2016) 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.*, 17: 577–589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X
30. Soria J., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. (2017) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
31. Mok T., Wu Y., Ahn M. et al. (2017) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 376(7): 629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674

**Роль таргетної терапії в ліченні
больних раком легкого з позитивними
EGFR-мутаціями (обзор літератури)**

*А.П. Колесник, А.И. Шевченко, А.В. Каджоян, В.А. Кузьменко,
А.О. Кабаков, В.В. Михайлов*

Запорожський державний медичний університет

Резюме. Важною проблемою в онкології є лічення больних немелкоклеточним раком легкого (НМКРЛ) III–IV стадії. Актуальність питання пов'язана з тим, що більш половини пацієнтів з НМКРЛ мають IIIВ (22,0%) або IV стадію захворювання (32,0%). Основною метою лічення больних запущеним НМКРЛ, крім підвищення виживаємості, є лікування якості життя. Терапія запущеного рака легкого в початку ХХ століття стартувала з неудовлетворительних результатів. В більшості досліджень медіана виживаємості становила від 4 до 6 міс, загальна виживаємість — від 10,0 до 15,0%. З 2000-х років почалась ера таргетної терапії, і в останнє десятиліття вона заняла домінуюче місце в наукових дослідженнях. А вже тепер, в 2018 г., по даним NCCN 2018 і ESMO 2017, визначення драйверних мутацій є першим кроком в виборі

оптимальной тактики лечения пациентов с запущенным раком легкого. Одной из самых распространенных мутаций в мире (прежде всего в Северной Америке и Азии) у больных раком легкого является EGFR-мутация. У больных с наличием EGFR-мутаций ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназы составляет 70–100%, а при их отсутствии — 0–30%. На сегодня выделяют три поколения ингибиторов тирозинкиназы EGFR: первое — эрлотиниб и gefitinib, второе — афатиниб, третье — осимертиниб.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); ингибиторы тирозинкиназы; таргетная терапия.

The role of targeted therapy in the treatment of patients with EGFR+ mutations of lung cancer (review)

A.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko, A.V. Kadzhoian, V.A. Kuzmenko, A.O. Kabakov, V.V. Mykhailov

Zaporizhzhia State Medical University

Summary. An important problem in oncology is the treatment of patients with III–IV stage of non-small cell lung cancer (NSCLC). The relevance of the issue is related to the fact that more than half of NSCLC patients have IIIB (22.0%) or IV stage of the disease (32.0%). The main goals of treatment of patients with advanced NSCLC are raising of survival and improving of the life quality. Therapy of metastatic lung cancer in the beginning of the XX century started with unsatisfactory results. In most studies, the median

survival was 4 to 6 months, overall survival was 10.0 to 15.0%. But since the 2000s, the era of targeted therapy began and in the last decade it has taken a dominant place in scientific research. And now, in 2018, according to the NCCN 2018 and ESMO 2017 definition of driver mutations is the first step in choosing the optimal treatment strategy. One of the most common mutations in the world (primarily in North America and Asia) in patients with lung cancer is the EGFR mutation. In patients with EGFR mutations, the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors is 70–100%, and in their absence, 0–30%. So, there are three generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors: the first is erlotinib and gefitinib, the second — afatinib and the third — osimertinib.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor (EGFR); tyrosine kinase inhibitors; targeted therapy.

Адреса:

Колеснік Олексій Петрович

69091, Запоріжжя, вул. Нижньодніпровська, 4/238

Запорізький державний медичний університет

Тел.: (097) 315-31-78

Факс: (0612) 96-34-96

E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

Correspondence

Kolesnik Oleksiy

4/238 Nyzhnodniprovska str., Zaporizhzhia 69091

Zaporizhzhia State Medical University

Tel.: (097) 315-31-78

Fax: (0612) 96-34-96

E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com