

Слетина С.Ю.¹, Поддубская Е.В.^{2,3}

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКИХ

¹Многопрофильный медицинский центр «Витамед», 121309, г. Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

В настоящее время у пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого и наличием мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) применение ингибиторов тирозинкиназы рекомендуется в условиях терапии первой линии. Эта рекомендация основана на превосходной частоте ответной реакции (приблизительно 70%), выживаемости без прогрессирования заболевания (медиана составляет примерно 9 месяцев), более благоприятном профиле переносимости и превосходящем качестве жизни пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого по сравнению с применением стандартной химиотерапии. Всем пациентам с местнораспространённым или диссеминированным немелкоклеточным раком лёгкого рекомендован анализ опухолевой ткани на предмет наличия мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве эффективного прогностического маркера ответной реакции на ингибиторы тирозинкиназы EGFR.

Ключевые слова: рак лёгкого, рецептор эпидермального фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы

Для цитирования: Слетина С. Ю., Поддубская Е. В. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста в лечении немелкоклеточного рака лёгких. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (1): 50–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-50-54>

Для корреспонденции: Слетина Светлана Юрьевна, канд. мед. наук, врач онколог. 121309, г. Москва, ул. Сеславинская, д. 10. E-mail: sletsvet5@rambler.ru

Sletina S.Yu.¹, Poddubskaya E.V.^{2,3}

TYROSINE KINASE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Multifield Medical Center «Vitamed», Moscow, 121309, Russian Federation;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation;

³I.M. Seshenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation

Considering the findings regarding the excellent frequency response (approximately 70%), survival without disease progression (median approximately of 9 months), better safety profile and the superior quality of life for patients compared with standard chemotherapy, EGFR TKIs in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients can be now considered as first-line treatment in these patients. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutations is necessary for all non-small cell lung cancer patients as the effective prognostic marker of the response to tyrosine kinase inhibitors of EGFR.

Key words: lung cancer; receptor; epidermal growth factor; tyrosine kinase inhibitors.

For citation: Sletina S.Yu., Poddubskaya E.V. Tyrosine kinase inhibitors of the epidermal growth factor receptor in the treatment of non-small cell lung cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (1): 50–54. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-50-54>

For correspondence: Svetlana Yu. Sletina, MD, PhD, Oncologist. E-mail: sletsvet5@rambler.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 15 December 2017

Accepted 28 December 2017

Рак лёгкого занимает одно из лидирующих мест по смертности среди онкологических заболеваний в России: по этому показателю он находится на первом месте у мужчин и на втором – у женщин. В нашей стране от рака лёгких ежегодно умирает около 60 тысяч человек. При этом в 60–70% случаев на момент постановки диагноза заболевание уже имеет местнораспространённый или диссеминированный характер. Несмотря на существующий прогресс в методах диагностики и лечения, до 70% пациентов погибают от прогрессирования рака лёгких в первые 5 лет от начала терапии. Таким образом, на сегодняшний день особую актуальность приобретает разработка и внедрение в практику новых высокоэффективных

лекарственных препаратов, в частности таргетных препаратов, направленных на угнетение передачи сигнала через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

EGFR относится к подсемейству тирозинкиназных рецепторов. Это трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста. В результате этого запускается каскад реакций, передающих импульс ядру клетки, инициируя транскрипцию регуляторных генов клеточного цикла, деление клеток и их рост.

Для аденокарциномы лёгкого и особенно для аденокарциномы с бронхиолоальвеолярным компонен-

том характерны мутации в гене *EGFR* [1, 2]. Частота мутаций *EGFR* по данным многочисленных исследований, зависит от расовой принадлежности, пола пациента и статуса курения. В аденокарциноме у некурящих больных мутации рецептора эпидермального фактора роста встречаются наиболее часто [3, 4]. У пациентов в западных странах частота мутации *EGFR* в аденокарциноме лёгкого достигает 10–16%, в то время как у пациентов в Юго-Восточной Азии 30–40% [5–7]. Мутации эпидермального фактора роста являются ранним событием в канцерогенезе рака лёгкого и не связаны со стадией и прогрессированием заболевания.

В опухолях лёгкого выявлено более 30 различных соматических мутаций в гене *EGFR*, однако активирующие мутации, связанные с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы находятся в четырёх первых экзонах. Подавляющее большинство, около 90% этих мутаций – это делеции в экзоне 19 (Del19), или замена L858R в 21 экзоне. Ингибиторы тирозинкиназы связываются с внутриклеточной (тирозинкиназой) частью рецептора эпидермального фактора роста, блокируя при этом последующий каскад реакций, что приводит к угнетению пролиферации опухолевых клеток, инвазии в ткани, ангиогенеза и метастазирования. В свою очередь усиливается апоптоз и повышается чувствительность клеток опухоли к цитостатическим воздействиям.

К препаратам первого поколения относятся gefitinib (Иресса®) и erlotinib (Тарцева®) – обратимые внутриклеточные ингибиторы тирозинкиназы рецептора EGFR. В целевой популяции они продемонстрировали большую эффективность в сравнении с химиотерапией, как по частоте достижения терапевтического эффекта, так и по значимому увеличению медианы времени до прогрессирования болезни. Помимо этого, зарегистрирован более благоприятный спектр осложнений лечения gefitinibом и erlotinibом по сравнению с использованием стандартной химиотерапии, что позволяет проводить терапию даже у соматически ослабленных больных. По данным M.Fukuoka и M. Kris первоначально gefitinib в рамках II фазы клинических исследований продемонстрировал высокую активность в качестве терапии второй-третьей линии у больных немелкоклеточным раком лёгкого. Медиана продолжительности жизни составила 6–8 мес, медиана времени до прогрессирования 2,7–2,8 мес, частота объективного эффекта была 9–19%. Также был отмечен более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого по сравнению с доцетакселом [8, 9].

При метастатическом немелкоклеточном раке лёгкого ряд международных исследований, включая паназиатское исследование (IPASS) и EURTAC – европейское исследование препарата Тарцева® в сравнении с химиотерапией помогли аргументировать использование статуса мутации в гене *EGFR* в качестве эффективного прогностического маркера ответной реакции на ингибиторы тирозинкиназы EGFR [10]. В 2015 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) одобрило препарат gefitinib (Иресса®) фармацевтической компании Astra

Zeneca для использования в качестве первой линии терапии пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Препарат был рекомендован пациентам, у которых в опухолевой ткани были обнаружены мутации в гене *EGFR*, такие как делеции в экзоне 19 или замены в экзоне 21 [L858R]. Положительное решение об одобрении препарата в качестве первой линии было принято после изучения экспертами результатов клинических исследований IFUM и IPASS. В исследовании IFUM у пациентов, получавших gefitinib в первой линии терапии, безрецидивная выживаемость составила 8,3 мес, а частота объективных ответов – 70%. В исследовании IPASS медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше, составив 10,9 мес у пациентов, получавших gefitinib против 7,4 мес при лечении карбоплатином и паклитакселом в первой линии терапии [11].

В исследовании BR21 другой препарат класса ингибиторов тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб (Тарцева®) подтвердил свою эффективность в лечении немелкоклеточного рака лёгкого в качестве монотерапии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого при прогрессировании после I или II линии химиотерапии. В результате этого исследования было показано, что эрлотиниб достоверно продлевает безрецидивную выживаемость. Эрлотиниб также достоверно увеличивал общую выживаемость на 42,5%: медиана общей выживаемости в группе эрлотиниба составила 6,7 мес, в группе плацебо – 4,7 месяцев; однолетняя выживаемость достигла 31% и 21% соответственно [12]. Статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости, составившее 11 мес у пациентов, получавших эрлотиниб, и 5,5 мес при платиносодержавшей химиотерапии было продемонстрировано в исследовании ENSURE, в которое вошли исключительно пациенты азиатской популяции [13]. В испанском исследовании EURTAC у пациентов неазиатской популяции, получавших эрлотиниб в первой линии терапии, выживаемость без прогрессирования составила 9,7 мес по сравнению с 5,2 мес в группе пациентов, получавших стандартную химиотерапию [10].

За последнее время преимущества ингибиторов EGFR в сравнении с химиотерапией по выживаемости без прогрессирования подтверждены результатами метаанализа 23 исследований, включивших 14570 больных [14]. В настоящее время в соответствии со всеми клиническими рекомендациями при выявлении мутаций *EGFR* ингибиторы тирозинкиназы следует применять преимущественно в первой и более поздних линиях лечения метастатического немелкоклеточного рака лёгкого [15, 16]. Однако, несмотря на явные преимущества в частоте эффекта и безрецидивной выживаемости у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого, лечение ингибиторами EGFR первого поколения не привело к статистически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с таковой при использовании стандартной химиотерапии.

Ингибитор тирозинкиназы второго поколения – афатиниб (Гиотриф®) представляет собой таргетный препарат, механизмом действия которого является необратимая блокада рецепторов ErbB. В отличие от других таргетных препаратов, таких как gefitinib и erlotinib, которые действуют обрати-

мо и обладают специфической активностью только в отношении EGFR (ErbB1), афатиниб обеспечивает стойкую, селективную и полную блокаду рецепторов семейства ErbB. Терапевтическая эффективность афатиниба была оценена в исследовании LUX-Lung – самой большой программе клинических исследований таргетной терапии рака лёгкого, включающего более 3760 пациентов в восьми исследованиях, проведенных во многих странах. Эта программа состояла из двух основных регистрационных исследований первой линии терапии, LUX-Lung 3 и 6, а также двух прямых сравнительных исследований (LUX-Lung 7 и 8) афатиниба с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения. В ходе клинического исследования III фазы LUX-Lung 3, афатиниб продемонстрировал преимущество по сравнению с химиотерапией (пеметрексед/цисплатин) при терапии пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и наличием мутации EGFR в опухолевой ткани. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших афатиниб в исследовании LUX-Lung 3, составила 11,1 мес по сравнению с 6,9 мес в группе цисплатина/пеметрекседа. Кроме того, афатиниб является первым препаратом, продемонстрировавшим явное преимущество в отношении общей выживаемости для пациентов с наиболее распространённой мутацией гена EGFR (делеция в экзоне 19; del 19) по сравнению с химиотерапией. У этой группы больных выживаемость без прогрессирования составила 13,6 мес по сравнению с контрольной группой – 6,9 мес [17].

В исследовании LUX-Lung 6 у пациентов азиатской популяции, получавших афатиниб в первой линии терапии, выживаемость без прогрессирования составила 11,1 мес по сравнению с 5,7 мес в группе химиотерапии (гемцитабин и цисплатин). Частота объективного ответа была статистически значимо выше в группе афатиниба – 66,9% против 23% при химиотерапии [18]. С учётом схожего дизайна исследования LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 были объединены, что позволило с высокой статистической достоверностью установить влияние на общую выживаемость. Применение афатиниба в первой линии терапии в отличие от препаратов первого поколения приводило к достоверному увеличению общей выживаемости при сравнении с химиотерапией, составив 27,3 против 24,3 мес. Также в этих исследованиях отмечено существенное снижение риска смерти на 19% [19]. В исследовании LUX-Lung 5 III фазы сравнивалось применение афатиниба в монорежиме, афатиниба в сочетании с паклитакселом и только химиотерапия у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого при прогрессировании заболевания на фоне лечения химиотерапией, гефитинибом и эрлотинибом. У пациентов, которые продолжали получать афатиниб в сочетании с химиотерапией, наблюдалась задержка роста опухоли в сравнении с пациентами, которые прекратили прием афатиниба и получали только химиотерапию (выживаемость без прогрессирования составила 5,6 и 2,8 мес соответственно) [20]. В исследовании LUX-Lung 8 участвовали пациенты с распространенным плоскоклеточным раком лёгких, у которых опухоль начала прогрессировать во время или после завершения курса платиносодержащей химиотерапии первой линии. Применение афатиниба по сравнению с эрлотинибом показало

существенное улучшение показателя выживаемости без прогрессирования со снижением риска прогрессирования заболевания на 19% и улучшением общей выживаемости со снижением риска смерти на 19%. На фоне терапии афатинибом у большей части пациентов было отмечено улучшение общего состояния, связанного с качеством жизни (36% против 28%), уменьшение выраженности кашля (43% против 35%) и одышки (51% против 44%) по сравнению с эрлотинибом [21].

В настоящее время афатиниб одобрен в более чем 60 странах в качестве препарата первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого с мутациями гена EGFR. Последние результаты исследования LUX-Lung 7 еще раз подчеркнули преимущество афатиниба перед другим ингибитором тирозинкиназы EGFR первого поколения: снижение риска прогрессирования заболевания на 27% на фоне терапии афатинибом в сравнении с гефитинибом [22].

Однако у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легких и выявленной мутацией в гене EGFR после лечения ингибиторами тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста первого и второго поколений в среднем через 8–12 мес развивается резистентность, которая в большинстве случаев (до 60%) обусловлена появлением мутации T790M в гене EGFR [23]. Специфическая мутация T790M в экзоне 20 EGFR приводит к замене треонина на метионин в положении 790. В результате более громоздкая метиониновая цепь обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ингибиторов тирозинкиназы за счёт пространственного перекрытия доступа к участку связывания АТФ.

Первый представитель нового поколения таргетных ингибиторов тирозинкиназы EGFR – осимертиниб (Тагриссо®). Действие этого препарата направлено как на активирующую мутацию, так и на мутацию вторичной резистентности T790M в гене EGFR. Ингибиторы тирозинкиназы первого поколения (гефитиниб и эрлотиниб) не действуют на мутацию T790M. Ингибитор тирозинкиназы второго поколения (афатиниб) затрагивает мутацию T790M лишь частично. Осимертиниб, выступая EGFR-ингибитором третьего поколения, связывается с тремя мутантными EGFR-формами – T790M, L858R и делецией экзона 19. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы AURA3 у пациентов, получавших осимертин безрецидивная выживаемость составила 10,1 мес по сравнению с 4,4 мес в группе химиотерапии на основе препаратов платины [24].

Более того, осимертиниб обладает потенциалом более эффективного направленного воздействия на метастазы в головной мозг, за счёт способности пересекать гематоэнцефалический барьер. У 20–30% пациентов с распространенным немелкоклеточным раком лёгкого при постановке диагноза обнаруживаются метастазы в головной мозг. У 34% пациентов с известным на момент включения в клиническое исследование AURA3 метастатическим поражением головного мозга выживаемость без прогрессирования в группе осимертиниба была значительно выше и составила 8,5 мес по сравнению с 4,2 мес в группе пациентов, которым было проведено лечение двухкомпонентной стандартной химиотерапией на основе препаратов платины [25]. Осимертиниб, по дан-

ным клинических исследований, имеет более благоприятный профиль безопасности, что позволяет поддерживать хорошее качество жизни у довольно тяжелой категории пациентов с прогрессированием немелкоклеточного рака лёгкого после применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого-второго поколения.

Эффективность и безопасность применения «Тагриссо» в сравнении с эрлотинибом или gefитинибом была изучена в клиническом исследовании FLAURA фазы III. В это исследование вошли 556 прежде не лечившихся пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получавших осимертиниб, составила 18,9 мес против 10,2 мес в контрольной группе. В этом исследовании было показано, что риск прогрессирования болезни или смертельного исхода уменьшился до 54% [26].

Таким образом, появление новой эффективной опции терапии для пациентов с диагнозом немелкоклеточного рака лёгкого с мутациями гена *EGFR*, после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы EGFR 1-2 поколения означает изменения в алгоритмах диагностики и лечения. Таким пациентам необходимо проведение повторного молекулярно-генетического тестирования для определения молекулярного профиля опухоли и выбора дальнейшей тактики терапии. При выявлении мутации T790M назначение Тагриссо (осимертиниба), по сравнению с химиотерапией, обеспечивает достоверное увеличение показателей выживаемости и частоты объективного ответа (включая пациентов с метастазами в головной мозг) при более высоких показателях качества жизни.

Только у 30% пациентов выявляется рак лёгкого на ранней стадии (I–IIA). Основным лечением немелкоклеточного рака лёгкого на ранней стадии является хирургическое вмешательство. Однако 5-летняя выживаемость пациентов, получавших только хирургическое лечение, остаётся низкой, и находится в пределах от 57% (IB стадия) до 23% (IIIA стадия) [27]. Чтобы определить, представляет ли адьювантная химиотерапия на основе препаратов платины после радикального хирургического вмешательства по поводу немелкоклеточного рака лёгкого преимущество с точки зрения выживаемости, были проведены пять больших рандомизированных исследований: ALPI, IALT, JBR10, CALGB 9633 и ANITA. Из этих пяти исследований три показали статистически значимое улучшение общей выживаемости, которое находилось в пределах от 4% [IALT] до 15% [JBR10] через 5 лет. В двух исследованиях было зарегистрировано абсолютное увеличение частоты отсутствия рецидива через 5 лет с 5,1% [IALT] до 12% [JBR10]. Также несколько мета-анализов показало пользу адьювантной химиотерапии на основе препаратов платины после хирургического вмешательства по поводу немелкоклеточного рака лёгкого. В этих мета-анализах отношения рисков всех стадий (IB–IIIA) находились в пределах OR = 0,86, что соответствует абсолютной пользе химиотерапии с точки зрения общей выживаемости, составляющей 4–5% через 5 лет [28]. На основании этих результатов адьювантная химиотерапия на основе препаратов платины в послеоперационном периоде стала стандартом лечения пациен-

тов II и III стадии. Роль адьювантной химиотерапии при заболевании I стадии неоднозначна. Тем не менее, независимо от использования химиотерапии в послеоперационном периоде, по-прежнему остаётся существенная потребность в новых препаратах для дальнейшего улучшения лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–III стадии.

Эффективность ингибиторов тирозинкиназы *EGFR* при распространенном немелкоклеточном раке лёгкого породила гипотезу, что эти препараты могут быть эффективным компонентом терапии на ранней стадии. Проводится ряд клинических исследований, включающих статус мутации *EGFR* в показаниях к назначению адьювантного лечения. В рамках исследования Radiant в период с ноября 2007 г. по июль 2010 г. были рандомизированы 973 пациента. В этом исследовании изучалась адьювантная терапия эрлотинибом по сравнению с плацебо у больных со стадиями IB–IIIA немелкоклеточного рака лёгких и экспрессией гена *EGFR*. В исследование были включены пациенты, перенёвшие полную резекцию опухоли и получавшие или не получавшие адьювантную химиотерапию. Медиана продолжительности лечения составила 12 мес в группе эрлотиниба и 22 мес в группе плацебо, медиана наблюдения составила 47 мес в обеих группах. В исследовании при анализе общей группы не было обнаружено различий в безрецидивной выживаемости. В группе пациентов с мутацией *EGFR* терапия эрлотинибом привела к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо (медиана 46,4 против 28,5 мес) однако этот результат не является статистически достоверным [29]. В настоящее время роль ингибиторов тирозинкиназы в качестве препаратов адьювантной терапии после радикального хирургического лечения остаётся предметом исследования. Польза ингибиторов тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста у пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого и наличием мутации *EGFR* на ранней стадии остаётся неподтверждённой, но доступные данные предполагают дальнейшее исследование этих препаратов в качестве адьювантной терапии. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное исследование 3 фазы ADAURA для оценки эффективности и безопасности осимертиниба в сравнении с плацебо у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого IB–IIIA стадий и мутацией рецептора эпидермального фактора роста при использовании после полной резекции опухоли независимо от проведения адьювантной химиотерапии. Доклинический и клинический профили осимертиниба позволяют предположить, что препарат может продлить безрецидивную выживаемость в условиях адьювантной терапии пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого на ранней стадии после выполнения радикального хирургического лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H., Kuwano H., Takahashi T., Mit-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- sudomi T. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications. *Cancer Research*. 2004; 64: 8919–23.
2. Li A., Chitale D., Riely G., Pao W., Miller V.A., Zakowski M.F. et al. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J. Mol. Diagn.* 2008; 10(3): 242–8.
 3. El-Telbany A., Ma P. Cancer Genes in Lung Cancer. *Genes Cancer*. 2012; 3(7–8): 467–80.
 4. Courraud S., Zaicman G., Milleron B., Morin F., Souquet P.J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(9): 1229–311.
 5. Rosell R., Moran T., Queralt C., Porta R., Cardenal F., Camps C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–67.
 6. Shigematsu H., Lin L., Takahashi T., Nomura M., Suzuki M., Wistuba II et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 339–46.
 7. Wu Y.-L., Zhong W.Z., Li L.Y., Zhang X.T., Zhang L., Zhou C.C. et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from the six medical centers in mainland China. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 430–9.
 8. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(12), 2237–46.
 9. Kris M. G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch T.J. Jr, Prager D., Belani C.P. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290(16), 2149–58
 10. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239–46.
 11. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S., Sunpaweravong P., Leong S.S., Sriuranpong V. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(21):2866–74.
 12. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(2):123–32.
 13. Wu Y.-L., Zhou C., Liang C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann. Oncol.* 2015; 26(9): 1883–9.
 14. Lee C., Brown C., Gralla R., Hirsh V., Thongprasert S., Tsai C.M. et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(9): 595–605.
 15. Socinski M., Evans T., Gettinger S., Hensing T.A., Sequist L.V., Ireland B. et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): 341S–68S.
 16. Reck M., Popat S., Reinmuth N., De Ruyscher D., Kerr K.M., Peters S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 Suppl 3:iii27–39.
 17. Yang J., Hirsh V., Schuler M., Yamamoto N., O’Byrne K.J., Mok T.S. et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(27): 3342–50. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
 18. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P., Feng J., Lu S., Huang Y. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUXlung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213–22.
 19. Yang J.C., Sequist L.V., Zhou C., Schuler M., Geater S.L., Mok T. et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 2103–10.
 20. Schuler M., Yang J.C., Park K., Kim J.H., Bennouna J., Chen Y.M. et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann. Oncol.* 2015, 27(3): 417–23.
 21. Soria J.C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Lee K.H. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 897–907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6
 22. Park K., Tan E.H., O’Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7. LBA2, oral presentation at the ESMO Asia 2015 Congress in Singapore, 18–21 December 2015.
 23. 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 Apr 15; 19(8): 2240–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246
 24. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(7): 629–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
 25. Mok T.S., Ahn M.-J., Han J., et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (suppl; abstr 900).
 26. Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. Presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; September 9–12, 2017. Abstract LBA2_PR.
 27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111(6): 1710–7.
 28. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R., Au-purin A., Burdett S., Higgins J.P., Johnson D.H. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375(9722): 1267–77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60059-1.
 29. Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E., O’Brien M.E., Spigel D.R., Crinò L. et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(34): 4007–14. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8918.

Поступила 15.12.17

Принята к печати 28.12.17