

Роль ингибиторов EGFR 2-го поколения в терапии рака легкого в реалиях современной клинической практики

© А.А. ИЗМАЙЛОВ¹, А.Ф. НАСРЕТДИНОВ¹, А.В. СУЛТАНБАЕВ¹, Д.Д. САКАЕВА², К.В. МЕНЬШИКОВ^{1,2}, Н.И. СУЛТАНБАЕВА¹, Ш.И. МУСИН¹

¹ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Современные ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) 3-го поколения показывают поразительные результаты в лечении EGFR-мутированных опухолей легкого, отодвигая на задний план представителей раннего поколения. Значит ли это, что необходимо полностью отказываться от других ИТК в пользу осимертиниба. В поиске ответа на этот вопрос мы провели анализ работ по эффективности наиболее интересного представителя ИТК — необратимых неселективных EGFR-ингибиторов 2-го поколения. В Российской Федерации из этой группы зарегистрирован афатиниб. В работе раскрываются возможные ниши для применения афатиниба, даны его сравнительная эффективность с другими ИТК, оценка возможных механизмов противоопухолевого эффекта и рассматриваются проблемы, с которыми можно столкнуться при интерпретации результатов исследований. Афатиниб как представитель ингибиторов EGFR 2-го поколения показывает крайне неплохие результаты в лечении немелкоклеточного рака легкого: он показывает эффективность в первой линии терапии, может давать преимущество пациентам после Т790М-независимой прогрессии в первой линии ИТК и во второй линии терапии плоскоклеточного рака легкого после прогрессии на платиносодержащей терапии, а также имеет обещающие данные в последовательной комбинации афатиниб — осимертиниб.

Ключевые слова: рак легкого, афатиниб, гилотриф, осимертиниб, эрлотиниб, аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Измайлов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

Насретдинов А.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

Султанбаев А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Сакаева Д.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Меньшиков К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

Султанбаева Н.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>

Мусин Ш.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Автор, ответственный за переписку: Насретдинов А.Ф. — e-mail: rkodrb@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Измайлов А.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Сакаева Д.Д., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. Роль ингибиторов EGFR 2-го поколения в терапии рака легкого в реалиях современной клинической практики. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(4):75–82. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211004175>

The role of second-generation EGFR inhibitors in lung cancer therapy in the realities of modern clinical practice

© А.А. IZMAILOV¹, А.Ф. NASRETDINOV¹, А.В. SULTANBAEV¹, D.D. SAKAEVA², K.V. MENSNIKOV^{1,2}, N.I. SULTANBAEVA¹, SH.I. MUSIN¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

ABSTRACT

Modern third-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) show amazing results in the treatment of EGFR-mutated lung tumors, overshadowing the earlier generation representatives. Does this mean that it is necessary to completely abandon other TKIs in favor of osimertinib? In search of an answer to this question, the authors have analyzed works on the efficacy of the most interesting representative of TKIs, such as second-generation irreversible non-selective EGFR inhibitors. Afatinib from this group has been registered in the Russian Federation. The paper reveals possible niches for the use of afatinib, gives its comparative efficacy with other TKIs, assesses the possible mechanisms of its antitumor effect, and considers the problems that can be encountered when interpreting the results of studies. Afatinib as a representative of second-generation EGFR inhibitors shows extremely good results in the treatment of non-small cell lung cancer: it demonstrates effectiveness in first-line therapy, can bring benefits to patients after T790M-independent progression in first- and second-line TKI therapy for squamous cell lung cancer after progression during platinum-based therapy, and also has promising data from sequential afatinib — osimertinib treatment.

Keywords: lung cancer, afatinib, gilotrif, osimertinib, erlotinib, lung adenocarcinoma, squamous cell lung cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Izmailov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

Nasretudinov A.F. — <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

Sultanbaev A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Sakaeva D.D. — <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Menshikov K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

Sultanbaeva N.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>

Musin Sh.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Corresponding author: Nasretudinov A.F. — e-mail: rkodrb@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Izmailov AA., Nasretudinov AF., Sultanbaev AV., Sakaeva DD., Menshikov KV., Sultanbaeva NI., Musin ShI. The role of second-generation EGFR inhibitors in lung cancer therapy in the realities of modern clinical practice. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2021;10(4):75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20211004175>

В современном мире не найдется ни одного химиотерапевта, который не был бы знаком с явлением мутаций в гене *EGFR* (рецептор эпидермального фактора роста) при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Драйверная мутация гена *EGFR*, определяющая чувствительность опухоли к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), выявляется с частотой в 15–20% среди пациентов с неплоскоклеточной немелкоклеточной карциномой легкого [1]. В Российской Федерации этот показатель достигает 18,9% среди аденокарцином [2]. Столь частая встречаемость наряду с прогнозами высокой эффективности ИТК делают данную генетическую aberrацию крайне привлекательной мишенью для лекарственной противоопухолевой терапии. Множество международных исследований, направленных на поиски совершенной молекулы — ингибитора *EGFR*, привели к появлению знакомых каждому онкологу препаратов эрлотиниба и gefитиниба — ИТК 1-го поколения, афатиниба и дакомитиниба — ИТК 2-го поколения и осимертиниба — ИТК 3-го поколения.

Обратимые ИТК эрлотиниб и gefитиниб стали первыми препаратами для борьбы с *EGFR*-мутированными опухолями. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости (ОВ), gefитиниб показал значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией: 10,8 и 5,4 мес соответственно (ОР (отношение рисков) 0,322, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,236–0,438; $p < 0,001$) [3], а также почти двукратное увеличение частоты объективных ответов по сравнению с цитостатической терапией (71,2% у gefитиниба против 47,3% в группе карбоплатин + паклитаксел; $p < 0,001$) [4]. Похожие результаты наблюдались в исследованиях с эрлотинибом, который уверенно увеличивал ВБП для пациентов с *EGFR*-мутацией (9,7 мес (95% ДИ 8,4–12,3) в группе эрлотиниба по сравнению с 5,2 (4,5–5,8) мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,37, 95% ДИ 0,25–0,54; $p < 0,0001$), по данным R. Rossell и соавт. [5], и 13,1 (95% ДИ 10,58–16,53) против 4,6 (4,21–5,42) мес; ОР 0,16, 95% ДИ 0,10–0,26; $p < 0,0001$, по данным C. Zhou и соавт. [6].

Следующее поколение ингибиторов *EGFR* получило механизм необратимого связывания рецепторов семейства ErbB. Зарегистрированный в России препарат афатиниб прошел сравнительное исследование с ингибиторами 1-го поколения в исследовании LUX-LUNG 7. Результаты исследования не показали статистически значимого преимущества в ОВ у афатиниба по сравнению с gefитинибом в первой линии — 27,9 мес против 24,5 мес (ОР 0,86, 95% ДИ 0,66–1,12; $p = 0,2580$), точно также не показали выражен-

ного различия в ВБП — 11,0 мес против 10,9 мес (ОР 0,74, 95% ДИ 0,57–0,95; $p = 0,0178$) [7]. Однако исследователи делают однозначное утверждение, что афатиниб имел значимое преимущество в частоте объективных ответов (ЧОО) — 72,5% против 56,0%; ОШ (отношение шансов) 2,121 (95% ДИ 1,32–3,40); $p = 0,0018$, а также во времени до неудачи лечения — медиана 13,7 мес против 11,5 мес (ОР 0,75, 95% ДИ 0,60–0,94; $p = 0,0136$) [7]. Таким образом, назначение ИТК 2-го поколения позволит достичь лучших результатов ЧОО, однако на фоне несколько большей частоты (3 и более) побочных эффектов, связанных с лечением.

Клинический пример №1

Пациент Ю. 1956 года рождения. Заболел в июле 2019 г., подозрение на опухоль правого легкого. В сентябре 2019 г. перенес видеоторакоскопическую биопсию справа. Поставлен диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого, стадия IV, группа IV, T1aN1M1b в плевру справа, гистологически установлена ацинарная аденокарцинома легкого. Проведен 1 курс ПХТ (цисплатин + пеметрексед) в стандартных дозах. Химиотерапию пациент перенес крайне неудовлетворительно, развились нейтропения, резкая слабость и продолжительная рвота. С учетом выявленной мутации в 19-м экзоне гена *EGFR* пациенту предложено лечение афатинибом, которое началось с октября 2019 г. Первоначально на КТ определялись первичный очаг, метастатическое поражение плевры паракопально, частично медиастинально и междолевой плевры, а также выраженный плеврит высотой 12–14 мм в положении лежа. При первом контрольном обследовании установлено, что от обширного плеврального поражения остался один очаг по междолевой плевре размером 0,3 см, первичный очаг 1,8×3,0 см (ранее на фоне множества тяжистых компонентов точные размеры не определялись), нет признаков плеврита. Спустя 18 мес лечения пациент все еще на терапии, первичный очаг в верхней доле справа размером 1,8×1,3 см, повреждения плевры и плеврит не определяются. Из побочных эффектов отмечается диарея 1-й степени токсичности, которая время от времени беспокоит пациента и исчезает после приема лоперамида на 2–3-и сутки. В исследованиях эффективности в первой линии терапии впервые ИТК показал статистически значимое преимущество в ОВ по сравнению с химиотерапией, правда, в конкретной подгруппе пациентов с делецией в 19-м экзоне гена *EGFR* [8].

Наконец, появление ингибитора *EGFR* 3-го поколения осимертиниба вывело лечение *EGFR*-позитивных опухо-

лей на качественно новый уровень: беспрецедентный показатель ОВ в 38,6 мес в первой линии терапии (95% ДИ 34,5—41,8) [9], увеличение медианы продолжительности ответа до 17,2 мес (95% ДИ 13,8—22,0) [10], выраженная активность препарата при метастазах в центральной нервной системе [11], а также преодоление резистентности к ИТК 1—2-го поколения, вызванной за счет появления Т790М-мутации [12], позволили осимертинибу занять позицию лидера среди всех представителей данной группы ИТК.

В таком случае стоит ли отказываться от других представителей ингибиторов EGFR? Насколько 2-е поколение отстает от 3-го и есть ли преимущества, которые можно ожидать от представителей второго поколения ИТК?

Представитель ингибиторов 2-го поколения в реальной клинической практике афатиниб отличается от эрлотиниба или гефитиниба тем, что образует необратимые ковалентные связи с АТФ-связывающим сайтом рецептора EGFR, а также нацелен на множество членов семейства ErbB, включая HER2, который играет ключевую роль в активации ErbB. Афатиниб обладает противоопухолевой активностью в широком спектре линий опухолевых клеток, содержащих гиперактивированную сигнальную сеть ErbB [13].

Возможность необратимой блокады подавало надежду на преодоление резистентности к ИТК 1-го поколения [14]. В исследовании LUX-LUNG 1 афатиниб продемонстрировал некоторую эффективность в ВБП в сравнении с плацебо после прогрессии в течение как минимум 12-недельной терапии гефитинибом или эрлотинибом: 3,3 мес, 95% ДИ 2,79—4,40 в группе афатиниба по сравнению с плацебо — 1,1 мес, 0,95—1,68; ОР 0,38, 95% ДИ 0,31—0,48; $p < 0,0001$ [15], не влияя на показатели общей выживаемости. Результаты, полученные в исследовании, оказались крайне скромными для рекомендации данной тактики. Дальнейшие испытания афатиниба в исследованиях LUX-LUNG 4 и 5 также указывали на возможность его применения в последующих линиях, но каких-либо выраженных успехов, к сожалению, продемонстрировано не было [16, 17]. Кроме того, самый распространенный механизм резистентности к эрлотинибу и гефитинибу — Т790М-мутация в 20-м экзоне гена *EGFR* также обеспечивала опухоль резистентность к терапии афатинибом [18].

Однако Т790М-мутация — не единственный, хотя и самый частый механизм приобретенной резистентности к ИТК 1-го поколения [19—21]. Частота Т790М-мутации как фактора прогрессии в целом составляет 50—73% [22]. Описываются и другие механизмы приобретенной резистентности — это появление мутаций EGFR D761Y, T854A и L747S, а также активация альтернативных сигнальных путей, как-то: амплификация MET, приводящая к активации сигнального пути PI3k/AKT, HER2-амплификация, мутация в гене *KRAS* с активацией пути RAS/MAPK, мутации BRAF, PIK3CA, активация сигнальных путей рецепторов AXL, NF- κ B, IGF1-R и KDM5A и др. [12, 23]. Некоторые исследователи полагают, что данные генетические aberrации могут служить мишенями для терапии ИТК 2-го поколения [24, 25]. В этом случае потенциал афатиниба может быть раскрыт не полностью, что подтверждается различными сообщениями из реальной практики.

Клинический случай №2

Пациентка С. 1950 года рождения, в 2016 г. перенесла атипичную резекцию нижней доли левого легкого в ГАУЗ

РКОД по поводу периферического рака левого легкого. При обследовании обнаружен первичный метастатический процесс — поражение обоих легких. Гистологически опухоль представляла собой высокодифференцированную аденокарциному. Далее пациентка получила 6 курсов платинового дуплета с июня по октябрь 2016 г. В декабре 2016 г. зарегистрирована прогрессия заболевания, с учетом получения результатов по наличию EGFR-мутации (ex19Del) пациентке назначен гефитиниб. В октябре 2017 г. на фоне терапии гефитинибом по данным КТ отмечается отрицательная динамика. Проведена жидкостная биопсия: Т790М-мутация не обнаружена, ex19Del присутствует. Принято решение продолжить терапию афатинибом в стандартной дозе 40 мг. С октября 2017 г. пациентка начала прием афатиниба. В январе 2018 г. на КТ отмечается положительная динамика. В марте 2021 г. пациентке продолжена терапия афатинибом в полной дозе, из побочных явлений отмечается контролируемая сыпь 1—2-й степени. Время лечения афатинибом к марту 2021 г. составило 43 мес, общее время лечения ИТК — 54 мес.

Если теперь понятно, что ингибиторы 2-го поколения могут иметь некие преимущества в лечении, то интересно, как в общем влияет на выживаемость последовательная терапия ИТК 1-го или 2-го поколения при переключении на осимертиниб в случае прогрессии. Сообщение Miyashita, Yosuke и соавт. [23] указывает на преимущество в ВБП при терапии осимертинибом при последовательной терапии афатинибом и осимертинибом (медиана ВБП не достигнута по сравнению с 11 мес. терапии в последовательности ИТК 1-го поколения — осимертиниб; $p = 0,018$). Более того, появились довольно интересные данные о последовательной комбинации афатиниб—осимертиниб по сравнению с терапией осимертинибом в монорежиме в первой линии.

Исследование GioTag включало 204 пациента, принимавших афатиниб в первой линии терапии EGFR-мутированного НМРЛ с последующим переключением на осимертиниб ввиду Т790М-опосредованной прогрессии [22]. В результате исследования медиана времени лечения ИТК у данной группы пациентов достигла 27,7 мес (90% ДИ 26,7—29,9), а ОВ — 37,6 мес (90% ДИ 35,5—41,3), причем в подгрупповом анализе особые данные демонстрировали пациенты азиатской группы и пациенты с Del19-мутированными опухолями: 37,1 мес (90% ДИ 28,1—40,3) и 30 мес (90% ДИ 27,6—31,9) соответственно при оценке медианы ВБП и 44,8 мес (90% ДИ 37,0—57,8) и 41,6 мес (90% ДИ 36,9—45,0) соответственно при оценке медианы ОВ. У пациентов азиатской группы с мутацией в 19-м экзоне медиана времени лечения достигла 40 мес (90% ДИ 36,4—45,0), а медиана ОВ — 45,7 мес (90% ДИ 38,2—57,8) [22]. Результатом этого исследования стал вывод, что последовательное назначение афатиниба и осимертиниба является приемлемой опцией лечения, не уступающей терапии осимертинибом в монорежиме в первой линии, и может быть рекомендовано к назначению.

Еще одним интересным свойством ИТК 2-го поколения является их эффект при редких мутациях EGFR. Меньше чем в 20% случаев среди аденокарцином встречаются и другие мутации, потенциально чувствительные к терапии анти-EGFR ИТК, самые частые из них G719X, L861Q, S768I, INS20ex [26, 27]. Исследования в области редких мутаций гена *EGFR* указали на преимущество терапии афатинибом в случае появления мутаций в 18-м экзоне G719X, точковых мутаций в 20-м экзоне S768I и мутаций в 21-м эк-

зоне L861Q, а также их комплексов [28]. В этом же исследовании отмечается, что инсерции в 20-м экзоне, а также T790M-мутированные опухоли считаются мутациями, резистентными как к 1-му, так и ко 2-му поколению ИТК — здесь названные мутации проявляют большую чувствительность к представителю 3-го поколения ИТК осимертинибу.

Клинический случай №3

Пациентка К. 1949 года рождения, не курит. В июле 2016 г. на флюорографии отмечено опухолевидное образование в грудной клетке. При дообследовании в ГАУЗ РКОД подтверждается метастатическая злокачественная опухоль левого легкого, гистологически представляющая собой аденокарциному. С августа по ноябрь 2016 г. проводится терапия платиновым дуплетом цисплатин+пеметрексед. По данным КТ-исследования, отмечается положительная динамика. С января 2017 г. ввиду выявления мутации EGFR (L858R + S768I) назначен гефитиниб в качестве поддерживающей терапии, при контрольном обследовании в июне 2017 г. диагностируется прогрессия заболевания. Во второй линии терапии применяется карбоплатин с пеметрекседом, отмечается отрицательная динамика после 4 курсов. Еще 4 курса химиотерапии в комбинации карбоплатин+паклитаксел также не увенчались успехом, и к февралю 2018 г. у пациентки вновь регистрируется прогрессия заболевания. Функциональный статус по ECOG к этому времени достигает 2 баллов. Пациентке назначается афатиниб в стандартной дозе 40 мг в сутки, спустя 3 мес терапии состояние значительно улучшается, и при КТ-исследовании в мае 2018 г. отмечается положительная динамика. Пациентка продолжала прием афатиниба 13 мес, за этот период, по данным КТ, был достигнут частичный ответ. К сожалению, в феврале 2019 г. прогрессирующий метастаз в головном мозге привел к летальному исходу. За весь период лечения наилучшими ответом и переносимостью характеризовалось лечение афатинибом.

Наконец, стоит рассмотреть такую нишу лекарственной терапии, как вторая линия лечения плоскоклеточного НМРЛ после прогрессии на платиносодержащей терапии. На данный момент самой распространенной рекомендацией в Российской Федерации служит назначение доцетаксела или одного из иммунотерапевтических режимов с использованием пембролизумаба, ниволумаба или атезолизумаба при условии отсутствия драйверных мутаций в опухоли [29].

Если доцетаксел в стандартной терапии НМРЛ уже давно зарекомендовал себя в качестве стандарта второй линии при нерезектабельности процесса [30, 31], то иммунотерапия является достаточно молодой опцией, зависящей от ряда критериев. Для пембролизумаба — это экспрессия PD-L1 на поверхности клеток, которая должна быть не ниже 1%: медиана ОВ по сравнению с таковой при использовании доцетаксела (8,5 мес) в группе пембролизумаба (доза 2 мг/кг) составила 10,4 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,58—0,88; $p=0,0008$), в группе пембролизумаба (доза 10 мг/кг) — 12,7 мес (ОР 0,61, 95% ДИ 0,49—0,75; $p<0,0001$) [32, 33]. Применение ниволумаба с атезолизумабом показывает эффективность во второй линии терапии НМРЛ вне зависимости от PD-L1-экспрессии: в группе атезолизумаба в общей популяции медиана ОВ достигает 13,8 мес (95% ДИ 11,8—15,7) по сравнению с группой доцетаксела — 9,6 мес (8,6—11,2), ОР 0,73 (95% ДИ 0,62—0,87); $p=0,0003$, медиана ОВ

в группе ниволумаба составляет 12,2 мес (95% ДИ 9,7—15) и 9,4 мес (95% ДИ 8,1—10,7) в группе доцетаксела (ОР 0,73, 96% ДИ 0,59—0,89; $p=0,002$) [34—36]. Однако, исходя из данных этих исследований, лучшие результаты все же получают группы без драйверных мутаций, имеющих практическое приложение в стандартной терапии, а это чаще встречается в плоскоклеточных типах НМРЛ [37].

Исследование LUX-LUNG 8 ставило своей целью показать преимущество афатиниба перед ИТК 1-го поколения эрлотинибом и в общем эта цель была достигнута: медиана ОВ в группе афатиниба составила 7,9 мес (95% ДИ 7,2—8,7) против 6,8 мес (5,9—7,8), ОР — 0,81 (95% ДИ 0,69—0,95); $p=0,0077$ [38]. В случае непрямого сравнения, конечно, при терапии афатинибом регистрируются меньшие значения ОВ по сравнению с иммунотерапией, но препарат может все же использоваться тогда, когда применение химио- и иммунотерапии ограничено, например, у ослабленных, пожилых пациентов с ECOG-статусом 2—3 балла, которые с меньшей степенью вероятности смогут справиться с токсичностью цитостатической терапии или дождаться развития иммуномодулированного противоопухолевого ответа. Для них форма приема препарата также будет иметь значение. Кроме того, ретроспективный анализ исследования LUX-LUNG 8 показывает высокую медиану ОВ в 27,5 мес для группы с долгосрочным эффектом (диапазон 16,2—53,6 мес) [38].

Клинический пример №4

Пациент Б. 1948 года рождения, из анамнеза: курит 40 лет по пачке в день. В марте 2017 г. выявлена злокачественная опухоль левого легкого, гистологически представляющая собой плоскоклеточную неороговевающую карциному. Консилиум врачей постановил: хирургическое и лучевое лечение пациенту не показано, поэтому была начата системная терапия. С апреля по август 2017 г. проведено 5 курсов по схеме ЕР (цисплатин+этопозид) с наилучшим ответом — стабилизация процесса по данным КТ. Лечение осложнилось нейтропенией 3-й степени, приводящей к нарушению тайминга. В октябре 2017 г. по результатам КТ-исследования отмечена прогрессия заболевания, сопровождающаяся болевыми симптомами в грудной клетке, потребовавшими приема анальгетиков. С 04.11.17 начата терапия афатинибом в стандартной дозе 40 мг в день. Через 2 нед приема состояние пациента значительно улучшилось. Данные КТ от 24.01.18 — положительная динамика. Прогрессия была зарегистрирована в январе 2019 г. Время лечения афатинибом составило 15 мес, побочные эффекты: сыпь 1—2-й степени и конъюнктивит 1-й степени токсичности

Обсуждение

Ингибиторы EGFR 2-го поколения остаются «темной лошадкой» на арене борьбы с НМРЛ. О нераскрытом потенциале препаратов говорят довольно скромные общие результаты исследований, тогда как в некоторых группах пациентов, в том числе в представленных клинических случаях, результаты лечения, к примеру, афатинибом обнадеживают. До сих пор не совсем понятны механизмы работы афатиниба, скорее всего широкая блокада рецепторов семейства ErbB может вызывать много больших эффектов, чем может показаться на первый взгляд.

Например, в исследовании G. Goss и соавт. [24] доказано, что сравнительный анализ ОБ и ВБП для афатиниба и эрлотиниба показывал лучшие результаты в группе ERBB-мутированных опухолей, особенно в группе с мутациями HER2 или HER4. Существуют сообщения об эффективности афатиниба при K-RAS-мутированных опухолях, хотя ранее считалось, что K-RAS-мутации чаще делают опухоль невосприимчивой к действию ИТК ввиду отсутствия необходимости восходящей передачи сигналов, на уровне которых действуют анти-EGFR-препараты, однако исследования показали, что такая зависимость все же имеется [25]. Здесь отмечается, что афатиниб в отличие от эрлотиниба за счет пан-ингибирования ERBB отменял активацию членов этого семейства, подавляя компенсаторный механизм опухоли и приводя в эксперименте к эффективному ингибированию K-RAS-управляемой аденокарциномы легкого. Возможно, этот же механизм наблюдается при ответах опухоли в плоскоклеточных подтипах опухоли, хотя на данный момент предиктивные биомаркеры точно еще не установлены и требуются дальнейшие исследования, которые могли бы подтвердить эффективность афатиниба у более специфичной группы пациентов.

Нужно заметить, что последовательное назначение афатиниба и осимертиниба в исследовании GioTag, согласно работе, M. Hochmair и соавт. [22], в подгруппах позволяет достичь значительного увеличения ОБ — почти 44,8 мес в азиатской группе, тогда как в исследовании FLAURA в азиатской группе преимущество перед ИТК 1-го поколения не совсем выражено (ОР 1,00 (95% ДИ 0,75—1,32)).

Однако до сих пор обсуждаются сравнительные анализы, показывающие преимущество афатиниба перед представителями анти-EGFR ИТК. Возникают вопросы о дизайне исследования LUX-LUNG 7, главным из которых является проведение исследования в фазе Ib, а не III, несмотря на замечания авторов, что на момент разработки концепции и начала исследования может быть недостаточно данных для построения формальной стратегии тестирования в отношении различия эффектов афатиниба и гефитиниба при этой схеме лечения. Далее отмечалось, что отсутствие гипотез, невидимые размеры и оценка выборки на фоне постоянной модификации исследования в процессе могли привести к формальному увеличению ВБП для афатиниба, хотя абсолютная разница незначительна [39].

Также в исследовании GioTag, обращаясь к работе, M. Hochmair и соавт., отмечаются ограничения ввиду ретроспективного характера анализа, недостатка группы сравнения и потенциально предвзятого отбора — все это могло привести к непреднамеренному смещению отбора из-за исключения тех, кто умер во время лечения афатинибом в первой линии, или недооценки тех, кто получил долгосрочную

пользу от афатиниба в первой линии; по данным исследований LUX-Lung, это примерно 6% и 10—20% пациентов соответственно [22].

И все же многие исследователи указывают на косвенные признаки не худшей эффективности ингибиторов 2-го поколения по сравнению с 3-м. Несмотря на то что прямых сравнительных исследований не было, появляются работы метааналитического характера, оценивающие разницу в эффективности представленных препаратов. Например, в одной из работ отмечается, что существенной разницы в частоте объективного ответа между ИТК разных поколений нет, а в ВБП лидерство остается за осимертинибом [40]. В другой работе путем сетевого метаанализа отмечается, что ОБ у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ, получающих терапию ИТК 2-го и 3-го поколения, существенно не различается, более того, ингибиторы 2-го поколения более эффективны у пациентов с делецией в 19-м экзоне [41]. Однако здесь же исследователи отмечают, что результаты такого анализа имеют ряд ограничений и требуют дополнительных исследований для подтверждения.

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время в клинической практике назначение любой из существующих опций (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и осимертиниб) вполне приемлемо в первой линии терапии mEGFR НМРЛ, так как все они обладают каким-либо преимуществом перед стандартной химиотерапией. Прямые и непрямые сравнительные исследования различных ИТК, проводимые в конкурентной борьбе за рынок, помогают выделить сильные и слабые стороны каждого из представителей ингибиторов EGFR. Несмотря на то что все результаты следует интерпретировать с осторожностью, можно вполне уверенно сказать, что ингибиторы EGFR 2-го поколения еще не исчерпали всех своих возможностей, более того, требуются дальнейшие исследования для раскрытия всего потенциала данной группы ИТК. В частности, крайне интересны механизмы и результаты терапии НМРЛ во второй линии после прогрессии на платиносодержащей терапии, в которых афатиниб показывал в целом неплохие результаты как в исследовании, так и в нашей практике. Поиск специфичных маркеров чувствительности к терапии ингибиторами 2-го поколения на данный момент — приоритетная задача для оценки места представителей этого класса в тактике лечения онкологических пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):205–211. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.04>
2. Imyaninov EN, Demidova IA, Gordiev MG, Filipenko ML, Kekeyeva TV, Moliaka YK, Gervas PA, Kozhemyako VB, Vodolazhskiy DI, Sergeyeva LA, Fattakhova DU, Iyevleva AG, Mitushkina NV, Kuligina E, Barinov AA, Mommaeva MS, Aleksakhina SN, Tsimafeyev IV, Tjulandin SA. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(4):401–406. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0213-4>
3. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isoke H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y,

- Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24(1):54-59.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds214>
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-957.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marini F, Corre R, Bover I, Illiano A, et al; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-246.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, et al. 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*. 2011;12(8):735-742.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
7. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölsch K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270-277.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
8. Kuan FC, Kuo LT, Chen MC, Yang CT, Shi CS, Teng D, Lee KD. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;113(10):1519-1528.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.356>
9. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenkova Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>
10. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
11. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leigh N, Hodge R, McKeown A, Brown AP, Rukazenkova Y, Ramalingam SS, Vansteenkiste J. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018783118.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.3118>
12. Реутова Е.В., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., Нелюбина Л.А., Арзуманян А.Л. Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления. *Медицинский совет*. 2017;14:24-28.
Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MS, Nelyubina LA, Arzumanyan AL. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors: ways of overcoming. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(14):24-28. (In Russ.).
13. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of afatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(3):235-250.
<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0440-1>
14. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, Meyerson M, Eck MJ. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(6):2070-2075.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0709662105>
15. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan EH, Chao TY, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC. 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*. 2012;13(5):528-538.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70087-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70087-6)
16. Murakami H, Tamura T, Takahashi T, Nokihara H, Naito T, Nakamura Y, Nishio K, Seki Y, Sarashina A, Shahidi M, Yamamoto N. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/ gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):891-899.
<https://doi.org/10.1007/s00280-011-1738-1>
17. Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(3):417-423.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv597>
18. Yamaoka T, Ohmori T, Ohba M, Arata S, Murata Y, Kusumoto S, Ando K, Ishida H, Ohnishi T, Sasaki Y. Distinct Afatinib Resistance Mechanisms Identified in Lung Adenocarcinoma Harboring an EGFR Mutation. *Mol Cancer Res*. 2017;15(7):915-928.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0482>
19. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2(3):e73.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020073>
20. Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, Suzuki T, Murakami Y. Mathematical analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;511(3):544-550.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.086>
21. Liu Z, Gao W. Overcoming acquired resistance of gefitinib in lung cancer cells without T790M by AZD9291 or Twist1 knockdown in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2019;93(6):1555-1571.
<https://doi.org/10.1007/s00204-019-02453-2>
22. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang CT, Soo RA, Yang JC, Gucalp R, Halmos B, Märten A, Cufer T. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag Study. *Future Oncol*. 2020;16(34):2799-2808.
<https://doi.org/10.2217/fon-2020-0740>
23. Miyashita Y, Ko R, Shimada N, Mitsuishi Y, Miura K, Matsumoto N, Asao T, Shukuya T, Shibayama R, Koyama R, Takahashi K. Impact of the generation of EGFR-TKIs administered as prior

- therapy on the efficacy of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Thorac Cancer*. 2021;12(3):329-338.
https://doi.org/10.1111/1759-7714.13742
24. Goss GD, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulas V, Li W, Guclu S, Isla D, Min YJ, Morabito A, Ardizoni A, Gadgeel SM, Fülöp A, Bühnemann C, Gibson N, Krämer N, Solca F, Cseh A, Ehrnrooth E, Soria JC. Association of ERBB mutations with clinical outcomes of afatinib- or erlotinib-treated patients with lung squamous cell carcinoma: secondary analysis of the LUX-Lung 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1189-1197.
https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0775
 25. Moll HP, Pranz K, Musteanu M, Grabner B, Hruschka N, Mohrher J, Aigner P, Stiedl P, Brcic L, Laszlo V, Schramek D, Moriggl R, Eferl R, Moldvay J, Dezso K, Lopez-Casas PP, Stoiber D, Hidalgo M, Penninger J, et al. Afatinib restrains K-RAS-driven lung tumorigenesis. *Sci Transl Med*. 2018;10(446):eaao2301.
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao2301
 26. Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Миннихметов И.Р., Гордеев М.Г., Мусин Ш.М., Измайлов А.А., Фаттахова Д.У. Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста у больных раком легкого в Республике Башкортостан. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(33):18-23.
https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-33-18-23
 - Nasretdinov AF, Sultanbayev AV, Menshikov KV, Minniakhmetov IR, Gordeyev MG, Sultanbayeva NI, Musin ShI, Izmaylov AA, Fattakhova DU. Landscape of epidermal growth factor gene mutations in patients with lung cancer in the Republic of Bashkortostan. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(33):18-23.
https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-33-18-23
 27. Sultanbaev A, Nasretdinov A, Sultanbaeva N, Minniakhmetov I, Menshikov K, Musin S. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol*. 2020;31:S1220-1.
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2171
 28. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, Battaglia A, Picciotto M, Adamo V. Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1431.
https://doi.org/10.3390/ijms20061431
 29. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3, Спецвыпуск2):02.
https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
 - Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Moiseenko FV, Reutova EV, Sakaeva DD, Smolin AV, Ter-Ovanesov MD. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors=Zlokachestvennye opukholi*. 2020;10(3 suppl 2):02.
https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
 30. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-2362.
https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2354
 31. Shepherd FA, Dancy J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-2103.
https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.10.2095
 32. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7
 33. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824
 34. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäuf M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643
 35. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäuf M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-3933.
https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062
 36. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinnar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X
 37. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36-54.
https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
 38. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulas V, Li W, Isla D, Guclu SZ, Morabito A, Min YJ, Ardizoni A, Gadgeel SM, Wang B, Chand VK, Goss GD; LUX-Lung 8 Investigators. 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.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6
 39. Lee VH. The aftermath of LUX-Lung 7 study-what have we learnt from it? *Ann Transl Med*. 2016;4(15):294.
https://doi.org/10.21037/atm.2016.07.02
 40. Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, Chen H, Xie Z, Liang H, Wang W, Guo Z, Zhao S, Liang W, He J. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:15460.
https://doi.org/10.1136/bmj.15460
 41. Богданов А.А., Моисеенко Ф.В., Егоренков В.В., Богданов А.А., Волков Н.М., Федянин М.Ю. Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком

легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости. *Современная онкология*. 2021;23(1):116-120.
Bogdanov AA, Moiseenko FV, Egorenkov VV, Bogdanov AA, Volkov NM, Fedyanin MYu. Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase in-

hibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data. *Journal of Modern Oncology=Sovremennaya onkologiya*. 2021;23(1):116-120.
<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200731>

Поступила 25.06.2021

Received 25.06.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021