

Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения

М. О. Мандрина¹, Т. Д. Барболина^{1,2}, Л. Ю. Владимирова³, А. Э. Сторожакова³, К. К. Лактионов^{1,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Общие данные. В статье представлены результаты сравнительного анализа эффективности интегрированной химиотерапии в таргетную анти-EGFR терапию пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в 21 экзоне гена EGFR по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого и второго поколения.

Материал. С 2015 по 2021 гг. в исследование включено 45 пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией L858R в 21 экзоне для I линии лечения, распределенных в экспериментальную группу и в контрольную по 23 и 22 человека соответственно. Пациенты экспериментальной группы получали первые 2 месяца терапии ингибиторами тирозинкиназы с последующим прекращением приема таргетных препаратов и получением 3-х курсов химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин. Далее возобновлялась таргетная терапия до прогрессирования заболевания. Пациенты контрольной группы получали только монотерапию ИТК первого или второго поколения. Медиана наблюдения составил 36 месяцев.

Результат. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,1% для экспериментальной группы и 27,3% для контрольной, стабилизация заболевания достигнута у 9 (40,9%) пациентов и 14 (63,6%) соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для экспериментальной группы составила 23 месяца [95% ДИ: 16–36], для контрольной 13 [95% ДИ: 11–17] ($p=0,004$). Медиана общей выживаемости (ОВ) для экспериментальной группы оказалась статистически выше, чем в контрольной, и составила 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] месяца против 32 [95% ДИ: 23–44] месяцев ($p=0,008$).

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов, может стать новой достойной опцией, позволяющей статистически значимо увеличить и медиану ВБП, и медиану ОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НМРЛ, таргетная терапия, интегрированная химиотерапия, гефитиниб, афатиниб, мутация L858R, 21 экзон.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Analysis of the efficiency of integrated chemotherapy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with EGFR L858R mutation in exon 21 using first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors

М. О. Mandrina¹, Т. Д. Barbolina^{1,2}, L. Yu. Vladimirova³, A. E. Storozhakova³, K. K. Laktionov^{1,4}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education named after N. D. Yushchuk of Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

General data. The article presents the results of a comparative analysis of the effectiveness of integrated chemotherapy in targeted anti-EGFR therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mutation in exon 21 of the EGFR gene compared to monotherapy with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Material: From 2015 to 2021, the study included 45 patients with metastatic NSCLC with the L858R mutation in exon 21 for the first line of treatment, distributed into an experimental group and a control group of 23 and 22 people, respectively. Patients in the experimental group received therapy with tyrosine kinase inhibitors for the first 2 months, followed by discontinuation of targeted drugs and 3 courses of chemotherapy according to the paclitaxel and carboplatin regimen. Targeted therapy was then resumed until disease progression. Patients in the control group received only monotherapy with first- or second-generation TKIs. The median follow-up was 36 months.

Result. The objective response rate (ORR) was 59.1% for the experimental group and 27.3% for the control group, disease stabilization was achieved in 9 (40.9%) patients and 14 (63.6%), respectively. The median progression-free survival (PFS) for the experimental group was 23 months [95% CI: 16–36], for the control group 13 [95% CI: 11–17] ($p=0.004$). The median overall survival (OS) for the experimental group was statistically higher than in the control group and was 43 [lower limit of 95% CI–38] months versus 32 [95% CI: 23–44] months ($p=0.008$).

Conclusion. The results of our study showed that the integration of chemotherapy into targeted treatment of this category of patients may become a new worthy option that allows for a statistically significant increase in both the median PFS and the median OS.

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

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Рак легкого является одним из наиболее часто диагностируемых видов злокачественных новообразований и основной причиной смертности от них во всем мире. По статистике в мире в 2022 году зарегистрировано 2,5 млн новых случаев данного заболевания, смертность от которого составила 1,8 млн человек в мире [1]. Заболеваемость раком легкого в разных странах различна, главным образом из-за различных факторов риска, таких как распространенность курения, загрязнение окружающей среды и даже пищевые привычки [2].

Гистопатологические подтипы рака легкого соответствуют классификации ВОЗ 2021 года, и их определение в значительной степени основано на морфологии и характере иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания. Правильное определение подтипа крайне важно, так как он влияет на выбор тактики лечения и прогноз [3].

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании основных биомолекулярных механизмов, которые управляют возникновением и прогрессированием рака, что привело к открытию соматических «драйверных мутаций» (онкогенов), которые, если они присутствуют, блокируют нормальную регуляторную клеточную обратную связь, процессы, которые соответствующим образом поддерживают рост и выживание клеток. Одним из наиболее хорошо изученных онкогенов-драйверов НМРЛ является ген EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) на хромосоме 7, который кодирует один из семейства erbB тирозинкиназ трансмембранных рецепторов клеточной поверхности, известных как erbB-1 или HER 1 [4]. Как только тирозинкиназа активируется, запускаются множественные нижестоящие сигнальные пути, такие как Ras-Raf-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR, способствующие синтезу ДНК и пролиферации клеток [5].

Среди пациентов с мутациями EGFR у большинства (45%) имеется либо делеция экзона 19, либо мутация экзона 21 L858R (40%). Эти мутации наиболее хорошо изучены при НМРЛ, при этом доступно несколько одобренных FDA методов их лечения, влияющих на выживаемость. Ингибиторы тирозинкиназы первого и второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), а затем и ингибитор третьего поколения (осимертиниб) продемонстрировали улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП) по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с мутациями EGFR [6].

Терапевтические стратегии одинаковы, независимо от вида чувствительной мутации, однако при наличии в опухолях точечной замены L858R в 21 экзоне при подгрупповом анализе исходы лечения стабильно оказываются хуже по сравнению с del19ex [7].

На конференции ASCO 2023 года были представлены результаты исследования AGAIN, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гефитинибом (250 человек) или осимертинибом (97 человек) с эффективностью интегрированной химиотерапии в лечение данными ИТК (251 и 96 человек соответственно). Дизайн исследования был построен таким образом, что экспериментальная группа получала терапию ИТК с 1 по 56 день, а затем проводилось 3 курса химиотерапии по схеме пеметрексед и карбоплатин/цисплатин. Пациенты, не имеющие прогрессирования заболевания по окончании химиотерапии затем, продолжали принимать изначальный таргетный препарат.

По представленным результатам, для всех пациентов без учета варианта таргетного препарата, установлено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при использовании интегрированного подхода 12 (10.8–14.4) vs 18 (15.6–20.4) HR (95% ДИ) 0.762 (0.628–0.925; $P = .0058$). При подгрупповом анализе выявлено, что для монотерапии гефитинибом и осимертинибом мВБП составила 9.6 мес (9.6–12.0) и 20.4 мес (14.4–28.8) соответственно, для экспериментальной группы при использовании гефитиниба и осимертиниба 14.4 мес (12.0–18.0) и 25.2 мес (18.0–34.8) соответственно. Тем не менее ЧОО получилась схожей с некоторой тенденцией к увеличению при использовании только ИТК – 78% (72.0–83.3) для монотерапии ИТК и 71.6% (65.3–77.3) для ИТК с интегрированной химиотерапией.

В данном исследовании увеличение мВБП не перешло в увеличение общей выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 48 (40.8–55.2) месяцев для монотерапии ИТК и 48 (43.2–54.0) месяцев для ИТК + химиотерапия, причем для гефитиниба в монорежиме она составила 43.2 мес (37.2–51.6), для гефитиниба + ИТК 45.6 мес (40.8–51.6) HR (95% ДИ) 1.016 (0.774–1.332; $P = .9124^*$); для осимертиниба медиана не достигнута (40.8–NE), так же как и для осимертиниба + ИТК (NE–NE) 0.835 (0.484–1.442; $P = .5154$) [8, 9, 10]. Однако, в статьях, посвященных данному исследованию AGAIN, указывается, что преимущество в общей выживаемости не было достигнуто ни для каких подгрупп при применении интегрированной химиотерапии, но при этом ни одного полноценного подгруппового анализа (например, по результатам мутаций del19ex и L858R) не было представлено. Сравнивать результаты выживаемости пациентов, опухоли которых несут обе этих мутации, совместно между гефитинибом и осимертинибом ± интегрированной химиотерапией кажется не корректно, так как давно известно, что применение осимертиниба само по себе статистически значимо

увеличивает общую выживаемость для пациентов с опухолями, несущими мутацию del19ex. Для мутации L858R не было установлено никакого статистически значимого улучшения общей выживаемости по сравнению с гефитинибом. Таким образом, рациональный подход к терапии I линии данной когорты пациентов остается нерешенной клинической задачей.

Целью исследования являлось определение возможности увеличения медианы мВБП и мОВ пациентов при добавлении химиотерапии к таргетной терапии I линии при наличии в опухоли только мутации L858R по сравнению с использованием ИТК первого и второго поколения в монорежиме.

С 2015 года по 2021 год в исследование включено 45 пациентов: экспериментальную группу (группа 2) было включено 23 пациента, а в контрольную группу (группа 1) 22 пациента, имеющих метастатическую аденокарциному легкого или прогрессирование после лечения локальных и местно-распространенных форм с подтвержденной мутацией L858R в 21 экзоне и проходивших лечение на базе НМИЦ онкологии Н. Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России г. Ростов-на-Дону.

Пациенты экспериментальной группы должны были получать ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 месяца лечения. Затем прием таргетного препарата прекращался, и производилась оценка эффекта. При отсутствии прогрессирования болезни далее пациенты получали 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175мг/м² + карбоплатин АUC 5 со стандартным интервалом в 21 день. После повторной оценки возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом.

Контрольная группа получала только таргетную терапию. При прогрессировании после первого контрольного обследования пациенты исключались из исследования.

У 1 из 23 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на первом этапе таргетной терапии, таким образом первичная резистентность составила 4,3% от общего числа пациентов. В дальнейшую оценку данный пациент не включался.

Таким образом все статистические расчеты между группами были выполнены с условием отсутствия первичной резистентности в каждой из групп.

Средний возраст пациентов составил 63 года (59,5–71), из них 30 (68,2%) женщин и 14 (31,8%) мужчин. 12 пациентов (27,3%) являлись бывшими или 2 (4,5%) настоящими курильщиками, а 30 пациентов (68,2%) отрицали факт курения в своей жизни. Распределение пациентов по группам в зависимости от вышеуказанных параметров указано в *таблице 1*.

Подавляющее количество пациентов в обеих группах отрицало факт курения и было представлено женщинами. Несколько меньше трети пациентов (27,3%) и в контрольной, и в экспериментальной группе являются бывшими курильщиками и только 2 пациента (9,1%) на момент установления метастатического заболевания продолжали курить.

У большинства пациентов 33 (75%), включенных в исследование, был диагностирован НМРЛ на IV стадии.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
Возраст (лет)	62,5 (58,5–70,3)	63,5 (60–70,8)	0,557
Пол			>0,999
женщины	15 (68,2%)	15 (68,2%)	
мужчины	7 (31,8%)	7 (31,8%)	
Анамнез курения			0,645
отрицает факт курения	16 (72,7%)	14 (63,6%)	
бывший курильщик	6 (27,3%)	6 (27,3%)	
курильщик	0 (0%)	2 (9,1%)	

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов и результаты проведенных исследований

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
ECOG			0,347
0	6 (27,3%)	10 (45,5%)	
1	16 (72,7%)	12 (54,5%)	
Поражение л/у (cN)			0,267
0	1 (4,5%)	5 (22,7%)	
1	3 (13,6%)	3 (13,6%)	
2	12 (54,5%)	7 (31,8%)	
3	6 (27,3%)	7 (31,8%)	
Стадия			0,59
I	1 (4,5%)	3 (13,6%)	
II	0 (0%)	1 (4,5%)	
III	3 (13,6%)	3 (13,6%)	
IV	18 (81,8%)	15 (68,2%)	
Дифференцировка (G)			0,212
нет данных	17 (77,3%)	13 (59,1%)	
высокодифференцированная	3 (13,6%)	1 (4,5%)	
умереннодифференцированная	0 (0%)	2 (9,1%)	
низкодифференцированная	2 (9,1%)	5 (22,7%)	
недифференцированная	0 (0%)	1 (4,5%)	
Локализация метастазов до начала I линии терапии			
плевра/плеврит	6 (27,3%)	6 (27,3%)	>0,999
в контралатеральном легком	8 (36,4%)	7 (31,8%)	>0,999
в костях	7 (31,8%)	8 (36,4%)	>0,999
в ЦНС	1 (4,5%)	1 (4,5%)	>0,999
в надпочечнике	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,999
в печени	1 (4,5%)	3 (13,6%)	0,607

Метастазирование при прогрессировании местно-распространенных или локализованных форм рака легкого, а также при первично-метастатическом раке легкого было схожим в обеих группах. Чаще всего отмечено поражение легких в 34,1% (15) случаев, метастазы по плевре или метастатический плеврит наблюдался в 27,3% (12) случаев, поражение костей также наблюдалось в 34,1% (15) случаев, а метастатическое поражение печени отмечено в 9,1% (4) случаев. Метастаз в ЦНС до лечения выявлен у 1 пациента (4,5%), который получил оперативное лечение с диагностической целью.

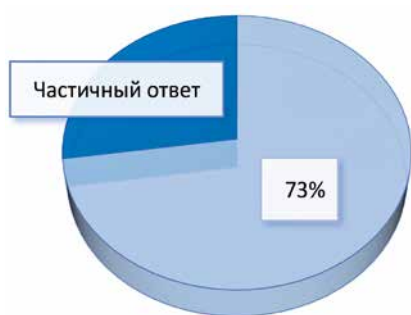


Рисунок 1. Оценка эффективности 1-го блока таргетной терапии в экспериментальной группе (n=22)



Рисунок 2. Оценка эффективности лечения после получения интегрированной химиотерапии у пациентов экспериментальной группы (n=22)



Рисунок 3. Эффективность терапии I линии у пациентов экспериментальной группы (n=22)

Таблица 3
Характеристика пациентов в контрольной и экспериментальной группе в зависимости от объема лечения

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
Таргетный препарат			0,002
гефитиниб	11 (50%)	21 (95,5%)	
афатиниб	6 (27,3%)	1 (4,5%)	
эрлотиниб	5 (22,7%)	0 (0%)	
Количество курсов интегрированной ХТ			<0,001
2	-	3 (13,6%)	
3	-	19 (86,4%)	

Таблица 4
Коррекция лечения по причине токсичности

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
Перерыв в лечении			0,607
нет	21 (95,5%)	19 (86,4%)	
да	1 (4,5%)	0 (0%)	
Отмена курса ХТ	0 (0%)	1 (4,5%)	
Замена гефитиниба на афатиниб	0 (0%)	1 (4,5%)	
Редукция дозы ХТ	0 (0%)	1 (4,5%)	



Рисунок 4. Эффективность терапии I линии в контрольной и экспериментальной группах исследования

Распределение пациентов по группам в зависимости от клинических характеристик и результатов проведенных обследований представлено в таблице 2.

Анализируя данные таблицы 2, очевидно, что пациенты в обеих группах имели схожее распределение по стадиям, статусу ECOG и локализации отдаленных метастазов.

По поводу первично установленного диагноза 32 (72,7%) пациента не получали никакого лечения, у 6 (13,6%) пациентов изначально было проведено хирургическое лечение по поводу ранней стадии НМРЛ, 2 (4,5%) пациента получили до включения в исследование хирургическое лечение + адъювантную ХТ ± ЛТ на первичную опухоль, после чего было зафиксировано прогрессирование болезни. Допускалось включение в исследование пациентов, получивших симптоматическую ЛТ по поводу метастазов в костях и головном мозге.

Таргетная терапия гефитинибом использовалась чаще всего у 32 пациентов (72,7%), тогда как афатиниб применялся у 7 (15,9%) пациентов, а эрлотиниб у 5 (11,4%) пациентов.

Среди пациентов экспериментальной группы 19 (86,4%) завершили полностью 3 цикла химиотерапии, 3 (13,6%) пациента завершили только 2 цикла химиотерапии в связи с развившейся гематологической токсичностью.

Характеристика пациентов по группам в зависимости от лечения представлена в таблице 3.

В экспериментальной группе наиболее часто применялся гефитиниб: его получал 21 пациент (95,5%). Афатиниб получал 1 пациент (4,5%), а эрлотиниб не использовался ни у кого из пациентов в данной группе.

В контрольной группе гефитиниб применялся у половины пациентов 11 (50%), 6 (27,3%) пациентов получали в качестве лечения афатиниб и 5 (22,7%) пациентов получали эрлотиниб.

Оценка эффекта в экспериментальной группе проводилась дважды: после завершения первого этапа таргетной терапии, а затем после добавления этапа химиотерапии. У 6 пациентов (27,3%) достигнута частичная регрессия опухоли в течение первых 2 месяцев приема таргетного препарата (рис. 1).

После курсов интегрированной химиотерапии частичный ответ был установлен у 8 пациентов и составил – 36,4%. Стабилизация болезни наблюдалась чаще, что составило 63,6% (14 пациентов). Как уже говорилось ранее, у 1 пациента на фоне первого этапа таргетной терапии зарегистрирован рост опухоли, и эти пациенты

были исключены из исследования. Прогрессирования на фоне химиотерапии не зафиксировано (рис. 2).

В дальнейшем при втором блоке приема таргетного препарата у 2 (9,1%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у 5 пациентов со стабилизацией процесса после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа.

Таким образом на фоне экспериментального лечения полная регрессия опухоли отмечена у 2 (9,1%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%), и у 9 (40,9%) пациентов – стабилизация.

Медиана продолжительности наблюдения составила 36 месяцев. В контрольной группе стабилизация заболевания наблюдалась у 16 (72,7%) пациентов, у 6 (27,3%) пациентов удалось достичь частичного ответа, полных ответов на фоне монотерапии ИТК не отмечено (рис. 4).

Анализируя токсичность, получены интересные данные: статистически значимо повышен риск диареи ($p = 0,012$) в контрольной группе, которая встречалась в 59,1% случаев, что вероятно связано с более частым применением афатиниба и, возможно, эрлотиниба. При этом в экспериментальной группе статистически значимо ($p = 0,045$) повышена общая токсичность, в которую входила астения, миалгия, атралгия, которые отмечены в 45,5% случаев, что, по-видимому, связано с использованием химиотерапии, содержащей паклитаксел. В целом токсичность была выше в экспериментальной группе. Различные виды токсичности и частота их встречаемости представлены на рисунке 5.

Частота развития токсичности 1 и 2 степени была одинаковой в обеих группах, трое пациентов (13,6%) контрольной группы лечение перенесли без осложнений (рис. 6).

У 1 (4,5%) пациента экспериментальной группы был отменен 3 курс химиотерапии в связи с развитием 4-й степени гематологической токсичности. Также у 3-х (13,6%) пациентов экспериментальной группы отмечалось развитие токсичности 3-й степени, у одного из них это потребовало смены таргетного препарата гефитиниба на афатиниб, у второго редукции дозы химиопрепаратов (табл. 4).

Выживаемость без прогрессирования статистически различалась в группах ($p = 0,004$), медиана времени до прогрессирования в контрольной группе составило 13 [95% ДИ: 11–17] месяцев, в экспериментальной группе – 23 [95% ДИ: 16–36] (рис. 7).

Показатели 1-летней и 2-летней ВБП в экспериментальной группе составили 90,9% и 13,6% соответственно; в контрольной группе – 54,5% и 13,6% соответственно.

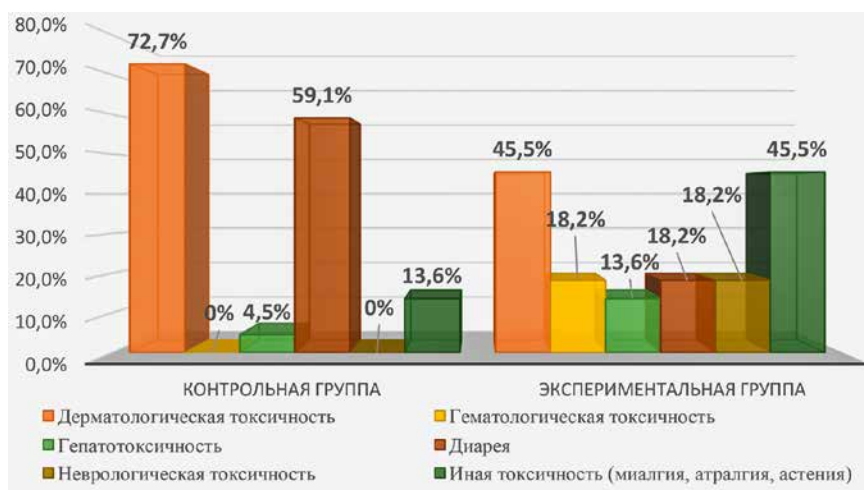


Рисунок 5. Частота встречаемости различных видов токсичности в контрольной и экспериментальной группах

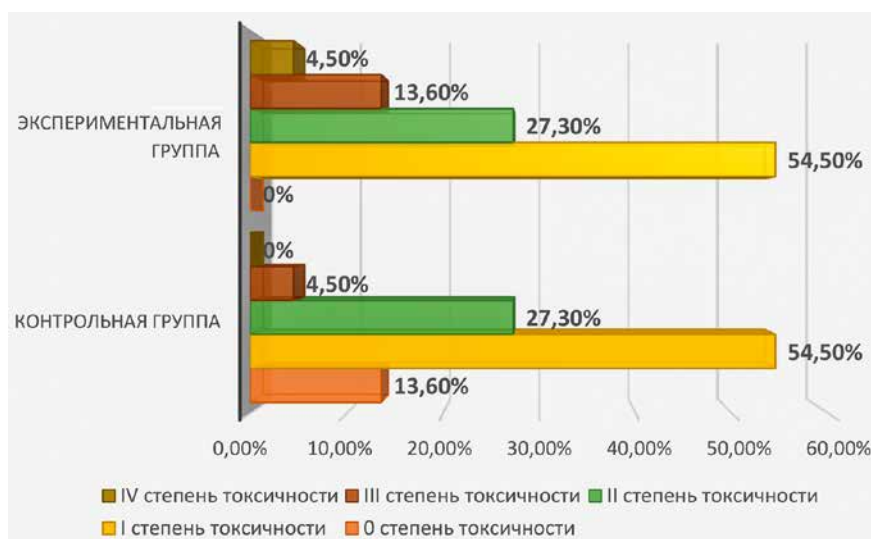


Рисунок 6. Частота встречаемости осложнений различной степени при I линии лечения в контрольной и экспериментальной группах

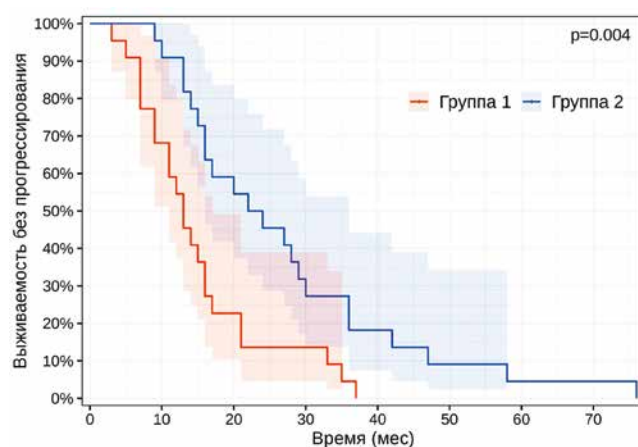


Рисунок 7. Выживаемость без прогрессирования (группа 1 – контрольная группа пациентов, группа 2 – экспериментальная группа пациентов)

Показатели 1-летней и 2-летней ОБ в контрольной группе составили 81,80% и 59,1% соответственно; в экспериментальной группе 90,9% и 86,40% соответственно (рис. 8 и 9).

Общая выживаемость пациентов в контрольной группе была статистически значимо ниже по сравнению



Рисунок 8. 1-летняя и 2х-летняя ВБП в контрольной и экспериментальной группах



Рисунок 9. 1-летняя и 2-летняя ОВ в контрольной и экспериментальной группах

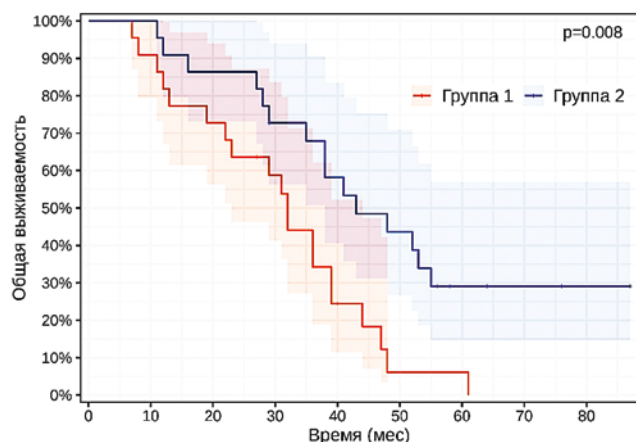


Рисунок 10. Общая выживаемость (группа 1 – контрольная группа пациентов, группа 2 – экспериментальная группа пациентов)

с экспериментальной группой [95% ДИ: 1,26–5,12], $p=0,008$; медиана общей выживаемости в контрольной группе составила 32 [95% ДИ: 23–44] месяца, в экспериментальной группе – 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] месяца (рис. 10).

Таким образом, мы экспериментально доказали, что для пациентов, имеющих мутацию в 21 экзоне L858R, добавление химиотерапии к таргетному лечению статистически значимо увеличивает не только медиану выживаемости без прогрессирования, но что самое главное – общую выживаемость.

И этому есть вполне научное объяснение. Суть кроется в биохимических особенностях генетической поломки. В отличие от мутации del19ex, мутация L858R не стабилизирует тирозинкиназу EGFR в активном состоянии, а дестабилизирует ее в целом. Учитывая, что существующие ингибиторы способны воздействовать только на активную форму, мы получаем в результате недостаточную активность ингибиторов тирозинкиназы, так как часть из них, попадая на неактивное состояние EGFR, просто не может воздействовать на опухолевую клетку. Химиотерапия же в данной ситуации позволяет решать этот вопрос, так как ее воздействие на опухолевую клетку не зависит от мутационного статуса.

Подводя итог, по результатам нашего исследования, учитывая в т.ч. биохимические особенности мутации, мы рекомендуем рассмотреть возможность назначения интегрированной химиотерапии для пациентов, имеющих в опухоли мутацию L858R немелкоклеточного рака легкого.

Обсуждение

Учитывая крайне схожий дизайн нашего исследования и исследования AGAIN, возникает вопрос, почему отмечена такая разница в показателях ОВ?

Вероятно, все дело не только в выборе I линии, но и во влиянии особенностей II линии терапии. Логичнее для практической деятельности врача, сравнивать не отдельный ИТК в монорежиме с таким же ИТК плюс интегрированная химиотерапия, а, например, результаты гефитиниба плюс интегрированная химиотерапия против монотерапии осимертинибом. Положительный результат данного сравнения позволил бы обеспечить большее число пациентов эффективным лечением в условиях ограниченной доступности осимертиниба, а также обеспечить пациентов потенциальной эффективной II линии терапии при наличии мутации резистентности T790M. Это действительно могло бы привести к увеличению ОВ пациентов с опухолями, несущими мутацию L858R, в отличие от изначального применения монотерапии осимертиниба в I линии.

В нашем исследовании в экспериментальной группе в качестве II линии 8 (36,3%) пациентов продолжили получать таргетную терапию. Из них 3 (13,6%) пациента продолжили после прогрессирования предыдущее лечение, но получили локальный контроль метастазов, 3 (13,6%) пациента были переведены на осимертиниб после прогрессирования, 1 (4,5%) пациент переведен на осимертиниб из-за токсичности на фоне предыдущей терапии и еще 1 (4,5%) пациент в качестве второй линии терапии стал получать афатиниб. Химиотерапию получили 7 (31,8%) пациентов, а химиотерапию в комбинации с антиангиогенными агентами 1 (4,5%) пациент. Из 22 пациентов экспериментальной группы 3 (13,6%) человека все еще продолжали терапию I линии на момент сбора данных, а еще 3 (13,6%) человека по причине ухудшения общего состояния получили только симптоматическую терапию. Таким образом из 19 пациентов, которые имели необходимость в смене лечения (непереносимую токсичность или прогрессирование), 16 (84,2%) пациентов смогли продолжить специфическое лечение.

В качестве III линии таргетную терапию ИТК получили 5 (26,3%) пациентов, из которых 1 (5,3%) пациент был переведен на осимертиниб после прогрессирования на химиотерапии во II линии, 1 (5,3%) пациент был переведен на афатиниб по причине токсичности предыдущего лечения, а 3 (15,7%) пациента на афатиниб.

Таким образом в нашем исследовании каждый 4-й пациент из выживших в III линии получил тот или иной таргетный препарат. Вероятно, можно сделать вывод, что применение таргетной терапии с интегрированной химиотерапией в I линии не влияет на эффективность таргетной терапии в последующих линиях лечения, а возможно даже улучшает ее. Для сравнения в контрольной группе 7 (31,8%) пациентов во II линии продолжило получать ИТК, из которых 6 (27,3%) пациентов были переведены на осимертиниб, а 1 (4,5%) пациент на афатиниб, 4 (18,2%) пациента получили четырехкомпонентную схему, 6 (27,3%) пациентов получили химиотерапию, 4 (18,2%) пациента не получили больше никакого лечения в связи с тяжестью состояния. В III линии лечения 6 (38,9%) пациентов продолжили получать таргетную терапию в контрольной группе, из которых 3 (16,7%) пациента продолжили II линию плюс локальный контроль, 1 (5,5%) пациент был переведен на осимертиниб, 3 (16,7%) пациента переведены на афатиниб плюс локальный контроль при необходимости. Очевидно, что мы получаем схожую частоту возобновления/продолжения таргетной терапии, а интеграция химиотерапии не влияет на этот показатель при этом значительно улучшая результаты ВБП I линии.

Вывод

Исследование показывает насколько важно индивидуально подходить к лечению пациентов в зависимости от того, какая мутация выявлена в опухоли, так как мутации del19ex и L858R очень разные по своей природе и приводят к разным состояниям активности тирозинкиназы, а объединение их в единую болезнь путает результаты исследований и делает их недостаточно объективными ни для одной из них. Вполне вероятно, что применение ИТК с интегрированной химиотерапией должно в будущем стать стандартом лечения I линии при наличии мутации L858R, а вот с ИТК первого/второго поколения или третьего поколения это тема, требующая дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Мандрина Марьяна Олеговна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3 лекарственного отдела НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова¹, E-mail: minavasya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7879-614X

Барболина Татьяна Дмитриевна, врач-онколог, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3¹, ассистент кафедры онкологии², E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии³, ORCID: 0000-0001-8852-9037

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н. заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2³, ORCID: 0000-0003-0965-0264

Лактионов Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета⁴, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3¹, E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшчука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Мандрина Марьяна Олеговна.
E-mail: minavasya@yandex.ru

Для цитирования: Мандрина М.О., Барболина Т.Д., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Лактионов К.К. Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения. Медицинский алфавит. 2024; (32): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-7-13>

Список литературы / References

- Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Chin Med J* 2021;7:783–91.
- Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel R, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med* 2018;378:1999–2009.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362–387.
- Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):21–26.
- Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, Greene M. ErbB receptors: From oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest*. 2007; 117(8): 2051–2058.
- Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835919895756.
- Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z et al. Patients with Exon 19 Deletion Were Associated with Longer Progression-Free Survival Compared to Those with L858R Mutation after First-Line EGFR-TKIs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis *PLoS One* 2014;9(9): e107161.
- Kanda S, Niho S, Kurata T, Nomura S, Kawashima Y et al. A phase III study comparing EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy and EGFR-TKI with inserted cisplatin (CDDP) plus pemetrexed (PEM) as a first-line treatment in patients (pts) with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) harboring EGFR activating mutation (EGFR-NSqNSCLC): JCOG1404/JWOG8214L, AGAIN study. *J. Clin Oncol* 2023;41(17): LBA9009.
- Kanda S, Harinouchi Y, Fujiwara T, Nishihara Y, Yamamoto N, Sekine I, Kuniton H, et al., Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer* 2015;89(3): 287–93.
- Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–25.

Вклад авторов: концепция статьи – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; концепция и дизайн исследования – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; написание текста – Мандрина М.О., Барболина Т.Д.; сбор и обработка материала – Мандрина М.О., Лактионов К.К., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э.; обзор литературы – Мандрина М.О., Лактионов К.К., Барболина Т.Д.; перевод на английский язык – Мандрина М.О., Барболина Т.Д.; анализ материала – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; Статистическая обработка – Мандрина М.О.; редактирование – Лактионов К.К., Барболина Т.Д., Владимирова Л.Ю.; утверждение окончательного варианта статьи – Лактионов К.К., Владимирова Л.Ю.

Authors' contribution: concept of the article – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; concept and design of the study – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; writing the text – Mandrina M.O., Barbolina T.D.; collection and processing of material – Mandrina M.O., Laktionov K.K., Vladimirova L. Yu., Storozhakova A.E.; literature review – Mandrina M.O., Laktionov K.K., Barbolina T.D.; translation into English – Mandrina M.O., Barbolina T.D.; material analysis – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; Statistical processing – Mandrina M.O.; editing – Laktionov K.K., Barbolina T.D., Vladimirova L. Yu.; approval of the final version of the article – Laktionov K.K., Vladimirova L. Yu.

Статья поступила / Received 03.12.24
Получена после рецензирования / Revised 05.12.24
Принята в печать / Accepted 05.12.24

About authors

Mandrina Maryana O., postgraduate student at Oncology Dept of Drug Treatment Methods (chemotherapeutic) No. 3 of Drug Dept of the Research Institute of Cancer Treatment named after N.N. Trapeznikov¹, E-mail: minavasya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7879-614X

Barbolina Tatyana D., oncologist, PhD Med, researcher at Oncology Dept of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 3¹, assistant at Oncology Dept², E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Vladimirova Lyubov Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors, head of Dept of Antitumor Drug Therapy³, ORCID: 0000-0001-8852-9037

Storozhakova Anna E., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2³, ORCID: 0000-0003-0965-0264

Laktionov Konstantin K., DM Sci (habil.), professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy of Faculty of Medicine⁴, head of Oncology Dept of Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 3¹, E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

¹N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

²Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk of Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Mandrina Maryana O. E-mail: minavasya@yandex.ru

For citation: Mandrina M.O., Barbolina T.D., Vladimirova L. Yu., Storozhakova A.E., Laktionov K.K. Analysis of the efficiency of integrated chemotherapy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with egfr l858r mutation in exon 21 using first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Medical alphabet*. 2024; (32): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-7-13>