

Результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования III фазы LUX-Lung 8: сравнение эффективности афатиниба и эрлотиниба в терапии второй линии больных распространенным плоскоклеточным раком легкого*

Jean-Charles Soria^{✉1}, Enriqueta Felip², Manuel Cobo³, Shun Lu⁴, Konstantinos Syrigos⁵, Ki Hyeon Lee⁶, Erdem Göker⁷, Vassilis Georgoulas⁸, Wei Li⁹, Dolores Isla¹⁰, Salih Z. Guclu¹¹, Alessandro Morabito¹², Young J. Min¹³, Andrea Ardizzoni¹⁴, Shirish M. Gadgeel¹⁵, Bushi Wang¹⁶, Vikram K. Chand¹⁶, Glenwood D. Goss¹⁷, for the LUX-Lung 8 Investigators

¹Gustave Roussy Cancer Campus and University Paris-Sud, Paris, France; ²Medical Oncology Department, Vall d' Hebron University Hospital, Vall d' Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ³Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain; ⁴Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; ⁵Athens School of Medicine, Athens, Greece; ⁶Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, South Korea; ⁷Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey; ⁸Department of Medical Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece; ⁹First Hospital Affiliated to Jilin University, Jilin, China; ¹⁰Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, Spain; ¹¹Izmir Chest Diseases Research Hospital, Izmir, Turkey; ¹²Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G Pascale"-IRCCS, Naples, Italy; ¹³Department of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, South Korea; ¹⁴University Hospital, Bologna, Italy; ¹⁵Karmanos Cancer Institute/Wayne State University, Detroit, MI, USA; ¹⁶Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, CT, USA; ¹⁷Division of Medical Oncology, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

Обоснование. Возможности лечения плоскоклеточного рака легкого на сегодняшний день ограничены, поэтому назрела потребность в поиске новых эффективных методов лечения этого заболевания. В исследовании LUX-Lung 8 проводилось сравнение афатиниба (необратимого ингибитора рецепторов семейства ErbB) и эрлотиниба (обратимого ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста – EGFR) в терапии 2-й линии распространенного плоскоклеточного рака легкого.

Методы. Представленное открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы было проведено в 183 онкологических центрах в 23 странах мира. Включали взрослых пациентов с III и IV стадией плоскоклеточного рака легкого, у которых регистрировалось прогрессирование заболевания после по крайней мере 4 циклов платиносодержащей химиотерапии. Включенные пациенты были рандомизированы в 2 группы (1:1): 1-я группа получала афатиниб (40 мг в день), 2-я – эрлотиниб (150 мг в день) до момента прогрессирования заболевания. Рандомизация осуществлялась централизованно с использованием интерактивных систем голосового ответа или интерактивных систем веб-ответа, и проводилась стратификация по этническому происхождению (из Восточной Азии и других регионов Азии). Результаты распределения не маскировались для клиницистов и пациентов. Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая оценивалась при независимой центральной проверке. Ключевая вторичная конечная точка – общая выживаемость (ОВ). Данное исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov, NCT01523587.

Результаты. Были оценены результаты лечения 795 включенных пациентов (398 в группе афатиниба, 397 в группе эрлотиниба). Медиана периода наблюдения к моменту первичной оценки ВБП составила 6,7 мес (3,1–10,2), к этому моменту набор пациентов не был закончен. Первичный анализ ВБП показал, что лечение афатинибом привело к достоверному увеличению ВБП по сравнению с эрлотинибом [медиана ВБП 2,4 мес (95% доверительный интервал – ДИ 1,9–2,9) vs 1,9 мес (1,9–2,2), отношение рисков – HR 0,82 (95% ДИ 0,68–1,00); $p=0,0427$]. К моменту первичного анализа ОВ [медиана периода наблюдения составила 18,4 мес (13,8–22,4)] ОВ в группе афатиниба достоверно увеличилась по сравнению с группой эрлотиниба [медиана ОВ 7,9 мес (95% ДИ 7,2–8,7) vs 6,8 мес (95% ДИ 5,9–7,8); HR 0,81 (95% ДИ 0,69–0,95)]; $p=0,0077$. Аналогичные результаты были получены и в отношении ВБП [медиана ВБП 2,6 мес (95% ДИ 2,0–2,9) и 1,9 мес (1,9–2,1); HR 0,81 (95% ДИ 0,69–0,96), $p=0,0103$]; а также в отношении доли пациентов с контролем заболевания [201 (51%) из 398 vs 157 (40%) из 397; $p=0,0020$]. Не было выявлено достоверных различий доли пациентов с объективным ответом между группами [22 (6%) vs 11 (3%); $p=0,0551$]. Объем опухоли уменьшился у 103 (26%) из 398 пациентов, получавших афатиниб, и у 90 (23%) из 397 пациентов, получавших эрлотиниб. По спектру побочных эффектов не было выявлено различий между группами: у 224 (57%) из 392 пациентов группы афатиниба и у 227 (57%) из 395 пациентов группы эрлотиниба наблюдались нежелательные явления 3-й степени тяжести и более. В группе афатиниба чаще встречались связанные с приемом препарата диарея 3-й степени тяжести – 39 (10%) vs 9 (2%), стоматит 3-й степени тяжести – 16 (4%) vs 0, в группе эрлотиниба чаще встречалась сыпь или акне 3-й степени тяжести – 23 (6%) vs 41 (10%).

Выводы. Достоверное увеличение ВБП и ОВ при приеме афатиниба по сравнению с эрлотинибом наряду с управляемым профилем безопасности и удобным пероральным способом приема позволяет считать применение афатиниба дополнительной возможностью в терапии 2-й линии трудно поддающейся лечению популяции больных распространенным плоскоклеточным раком легкого.

При поддержке компании Boehringer Ingelheim

✉ Jean-Charles.Soria@gustaveroussy.fr

Для цитирования: Soria J-C, Felip E, Cobo M и др. Результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования III фазы LUX-Lung 8: сравнение эффективности афатиниба и эрлотиниба в терапии второй линии больных распространенным плоскоклеточным раком легкого. Современная онкология. 2015; 17 (3): 42–52.

*Напечатано с разрешения Elsevier.

Опубликовано в Lancet Oncol 2015; 16 (8): 897–907.

Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Manuel Cobo, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Ki Hyeon Lee, Erdem Göker, Vassilis Georgoulas, Wei Li, Dolores Isla, Salih Z. Guclu, Alessandro Morabito, Young J. Min, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel, Bushi Wang 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».

Copyright© 2015; Elsevier Ltd.

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

Jean-Charles Soria[✉], Enriqueta Felip, Manuel Cobo, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Ki Hyeon Lee, Erdem Göker, Vassilis Georgoulas, Wei Li, Dolores Isla, Salih Z. Guclu, Alessandro Morabito, Young J. Min, Andrea Ardizzone, Shirish M. Gadgeel, Bushi Wang, Vikram K. Chand, Glenwood D. Goss, for the LUX-Lung 8 Investigators

Background. There is a major unmet need for effective treatments in patients with squamous cell carcinoma of the lung. LUX-Lung 8 compared afatinib (an irreversible ErbB family blocker) with erlotinib (a reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor), as second-line treatment for patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung.

Methods. We did this open-label, phase 3 randomised controlled trial at 183 cancer centres in 23 countries worldwide. We enrolled adults with stage IIIB or IV squamous cell carcinoma of the lung who had progressed after at least four cycles of platinum-based chemotherapy. Participants were randomly assigned (1:1) to receive afatinib (40 mg per day) or erlotinib (150 mg per day) until disease progression. The randomisation was done centrally with an interactive voice or web-based response system and stratified by ethnic origin (eastern Asian vs non-eastern Asian). Clinicians and patients were not masked to treatment allocation. The primary endpoint was progression-free survival assessed by independent central review (intention-to-treat population). The key secondary endpoint was overall survival. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT01523587.

Findings. 795 eligible patients were randomly assigned (398 to afatinib, 397 to erlotinib). Median follow-up at the time of the primary analysis of progression-free survival was 6.7 months (IQR 3.1–10.2), at which point enrolment was not complete. Progression free-survival at the primary analysis was significantly longer with afatinib than with erlotinib [median 2.4 months (95% CI 1.9–2.9) vs 1.9 months (1.9–2.2); hazard ratio (HR) 0.82 (95% CI 0.68–1.00), $p=0.0427$]. At the time of the primary analysis of overall survival [median follow-up 18.4 months (IQR 13.8–22.4)], overall survival was significantly greater in the afatinib group than in the erlotinib group [median 7.9 months (95% CI 7.2–8.7) vs 6.8 months (5.9–7.8); HR 0.81 (95% CI 0.69–0.95), $p=0.0077$], as were progression-free survival [median 2.6 months (95% CI 2.0–2.9) vs 1.9 months (1.9–2.1); HR 0.81 (95% CI 0.69–0.96), $p=0.0103$] and disease control [201 (51%) of 398 patients vs 157 (40%) of 397; $p=0.0020$]. The proportion of patients with an objective response did not differ significantly between groups [22 (6%) vs 11 (3%); $p=0.0551$]. Tumour shrinkage occurred in 103 (26%) of 398 patients versus 90 (23%) of 397 patients. Adverse event profiles were similar in each group: 224 (57%) of 392 patients in the afatinib group versus 227 (57%) of 395 in the erlotinib group had grade 3 or higher adverse events. We recorded higher incidences of treatment-related grade 3 diarrhoea with afatinib [39 (10%) vs 9 (2%)], of grade 3 stomatitis with afatinib [16 (4%) vs none], and of grade 3 rash or acne with erlotinib [23 (6%) vs 41 (10%)].

Interpretation. The significant improvements in progression-free survival and overall survival with afatinib compared with erlotinib, along with a manageable safety profile and the convenience of oral administration suggest that afatinib could be an additional option for the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the lung.

Funding Boehringer Ingelheim.

[✉]Jean-Charles.Soria@gustaveroussy.fr

For citation: Soria J-C, Felip E, Cobo M 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. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 17 (3): 42–52.

Введение

При распространенном плоскоклеточном раке легкого, который составляет 20–30% всех случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1], особенно при отсутствии эффекта от химиотерапии 1-й линии на основе препаратов платины [2], выбор лечебных стратегий достаточно ограничен. Несмотря на выявление специфических молекулярных aberrаций (амплификация EGFR1, аномалии PIK3K3, мутации гена DDR2) [3], эффективность лечения плоскоклеточного рака легкого уступает эффективности лечения аденокарциномы, особенно при лечении таргетными препаратами. Более того, препараты, зарегистрированные для лечения аденокарциномы, противопоказаны пациентам с плоскоклеточным раком либо из соображений безопасности (бевацизумаб) [4], либо по причине более низкой эффективности (пеметрексед) [5]. В результате до последнего времени единственными разрешенными препаратами 2-й линии при плоскоклеточном раке легкого были эрлотиниб (ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста – EGFR) и доцетаксел. В декабре 2014 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило комбинацию рамудирумаба (моноклональное антитело, блокирующее рецептор 2-го эндотелиального фактора роста сосудов – VEGFR-2) с доцетакселом для лечения метастатического НМРЛ, а в марте 2015 г. одобрило ниволумаб (ингибитор иммунных контрольных точек) для лечения метастатического плоскоклеточ-

ного НМРЛ с прогрессирующим во время или после химиотерапии препаратами платины. Исследование, на основании которого был одобрен рамудирумаб, включало пациентов с гистологической картиной плоскоклеточного и неплюскоклеточного рака [6], а в исследования по ниволумабу включались только пациенты с плоскоклеточным раком [7, 8].

Данные молекулярных методов говорят о том, что в патогенезе плоскоклеточного рака легкого играет роль гиперэкспрессия или амплификация гена EGFR. В ряде исследований [9, 10] показано, что гиперэкспрессия EGFR чаще встречается при плоскоклеточных раках (до 82% случаев), чем при аденокарциномах. Хотя не доказано, что экспрессия EGFR является достоверным предиктором ответа на лечение ингибиторами EGFR при НМРЛ (всех гистологических подтипов) [11], тем не менее она объясняет восприимчивость некоторых пациентов с плоскоклеточным раком легкого к таргетным препаратам в отношении EGFR, несмотря на то, что у них редко (менее 5%) встречаются мутации, активирующие EGFR [12]. Например, показано, что терапия 2-й линии эрлотинибом достоверно увеличивает выживаемость по сравнению с плацебо у пациентов с плоскоклеточным раком легкого [13, 14]. Приведенные данные, а также отсутствие миелосупрессии на фоне лечения позволяют эрлотинибу по праву занять свое место в терапии опухоли больных с множественными сопутствующими заболеваниями.

Обоснованием для таргетной терапии с воздействием на EGFR у пациентов с плоскоклеточным раком легкого является ряд исследований [15, 16], подтверждающих увеличение общей выживаемости (ОВ) при добавлении к дублетной терапии 1-й линии препаратами платины моноклональных антител цетуксимаба или нецитумумаба по сравнению с применением только дублетной химиотерапии. Показано также, что в патогенез плоскоклеточного рака, наряду с рецептором EGFR, вовлечены и другие рецепторы семейства ErbB – HER2 [17–19], HER3 [20] и HER4 [20], а также лиганд NRG1 [21].

Афатиниб является селективным необратимым ингибитором тирозинкиназы целой группы рецепторов семейства ErbB, который в отличие от ингибиторов тирозинкиназы EGFR селективно блокирует сигнальный путь от всех гомо- и гетеродимеров EGFR, HER2, HER3 и HER4 [22]. В двух крупных исследованиях III фазы афатиниб в терапии 1-й линии улучшал выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиопрепаратами у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого с мутацией EGFR, а также улучшал ОВ у пациентов с мутацией del19 [23–25]. Афатиниб обладает хорошо изученным профилем безопасности: побочные явления являются класс-специфическими и включают желудочно-кишечные (диарея, стоматит) и кожные (сыпь или акне) побочные явления [23, 24, 26]. Указанные побочные эффекты являются в большинстве случаев управляемыми: лишь 6–8% пациентов в исследовании III фазы вышли из исследования из-за развившихся побочных явлений [23, 24, 26]. Мы предположили, что более широкий спектр действия и обнадеживающая активность афатиниба у пациентов с плоскоклеточным гистологическим вариантом НМРЛ [27, 28] позволят увеличить эффективность лечения предлежущих пациентов с плоскоклеточным раком легкого в рандомизированном исследовании по сравнению с эрлотинибом (единственным зарегистрированным по этим показаниям ингибитором тирозинкиназы).

Методы

Дизайн исследования и пациенты

LUX-Lung 8 – это рандомизированное контролируемое исследование III фазы, проведенное в 183 центрах в 23 странах мира. Включались пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом НМРЛ IIIВ или IV стадии (по классификации Американского объединенного комитета стадирования рака, версия 7) с плоскоклеточным гистологическим вариантом НМРЛ (включая смешанный вариант). Включались пациенты, получившие как минимум 4 курса платиносодержащей дублетной химиотерапии в 1-й линии с последующим прогрессированием заболевания, способные перенести терапию 2-й линии. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов при отсутствии лечения составляла около 4 мес [33]. Другими критериями включения были: 0–1 балл по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (ECOG), возможность оценки ответа опухоли на лечение по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, версия 1.1), а также отсутствие тяжелой органной недостаточности, определяемое как: фракция выброса левого желудочка более 50% или в пределах нормальных значений; абсолютное число нейтрофилов более 1500/мкл; число тромбоцитов более 75 000/мкл; клиренс креатинина более 45 мл/мин; уровень общего билирубина, не более чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы; уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, не более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы. Для проведения анализа на биомаркеры необходимо было наличие в архиве доступных образцов опухолевой ткани для всех пациентов.

Критериями исключения были: предыдущая терапия ингибиторами тирозинкиназы EGFR; метастазы в головной мозг; лучевая терапия в течение последних 4 нед перед рандомизацией; наличие других злокачественных новообразований в настоящее время или выявленных за последние 3 года; интерстициальные заболевания легких в

анамнезе; значимые или острые желудочно-кишечные заболевания, проявляющиеся диареей как основным симптомом; наличие в настоящее время или в анамнезе клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний; любые другие серьезные сопутствующие заболевания или нарушения функции органов и систем, которые, по мнению исследователя, могли либо представлять угрозу для безопасности пациента, либо помешать оценке безопасности афатиниба; неспособность соблюсти протокол, по мнению исследователя; активный гепатит В или С; ВИЧ-инфекция; любые противопоказания к терапии афатинибом или эрлотинибом; повышенная чувствительность к афатинибу, эрлотинибу или компонентам препаратов, применяемых в исследовании; большие хирургические вмешательства за последние 4 нед перед началом терапии по протоколу исследования; участие в клинических исследованиях по афатинибу ранее; применение любых препаратов в рамках других исследований за последние 4 нед перед рандомизацией; отсутствие прогрессирования заболевания.

Протокол исследования, разработанный в соответствии с Хельсинкской декларацией, Международной конференцией по гармонизации требований к клинической практике, а также в соответствии с регион-специфичными регуляторными требованиями, был одобрен независимым этическим комитетом в каждом центре. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Рандомизация и маскирование

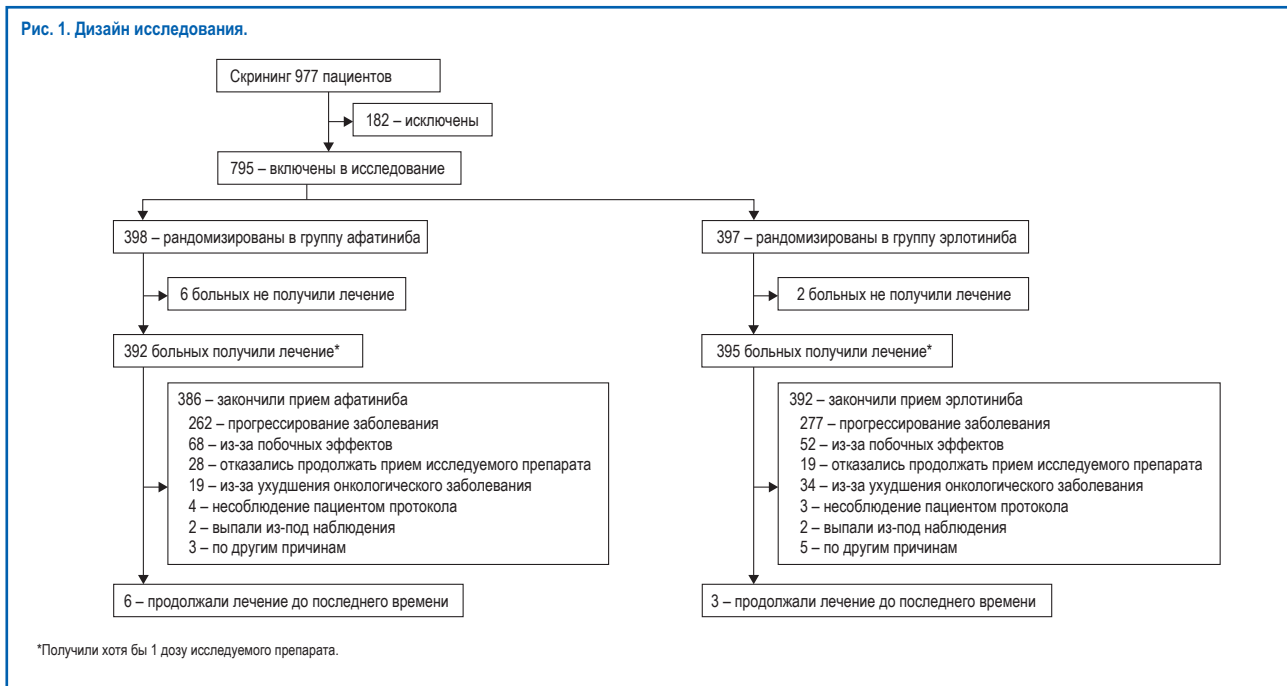
Включенные пациенты были рандомизированы (1:1) на 2 группы: 1-я группа получала афатиниб, 2-я – эрлотиниб. Хотя при плоскоклеточном раке редко встречаются мутации EGFR, мы провели стратификацию по этнической принадлежности (восточно-азиатское и невостоно-азиатское) для исключения потенциальных различий в частоте мутаций EGFR между группами. Рандомизация осуществлялась с помощью программы генератора случайных чисел компании Boeringer Ingelheim, с верификацией независимым статистиком, и централизованно осуществлялась с помощью интерактивных систем голосового ответа или интерактивных систем веб-ответа; лица, непосредственно участвовавшие в проведении и оценке результатов исследования, не имели доступа к схеме распределения пациентов по группам. Клиницисты и пациенты не маскировались в отношении распределения групп терапии.

Дизайн исследования

Пациенты основной группы получали афатиниб внутрь в дозе 40 мг в день однократно. После первого 28-дневного цикла тем пациентам, у которых не наблюдалось сыпи, диареи, мукозита или любых других побочных эффектов степени тяжести более 1, доза препарата могла быть увеличена с 40 до 50 мг. Если у пациента возникали побочные эффекты 3-й степени и выше, либо диарея 2-й степени продолжительностью 2 дня и более, либо тошнота или рвота в течение 7 последовательных дней или дольше, несмотря на проводимую поддерживающую терапию, прием препарата приостанавливали не более чем на 14 дней. После перерыва в терапии и снижения степени тяжести побочных эффектов до 1-й или менее (или до исходного уровня) проводили постепенное снижение дозы афатиниба на 10 мг до минимальной дозы 20 мг. Лечение прекращали в тех случаях, когда не удавалось снизить тяжесть побочных эффектов до 1-й степени или исходного уровня.

Пациенты из группы сравнения получали эрлотиниб в соответствии с разрешенной дозой – 150 мг в день внутрь. В случае возникновения побочных эффектов допускалось снижение дозы эрлотиниба в соответствии с инструкцией к препарату. Как известно, курение приводит к индуцированию ферментов семейства цитохромов P450 (CYP), что может приводить к изменению плазменной концентрации эрлотиниба у курящих пациентов [29].

Рис. 1. Дизайн исследования.



Тем не менее в нашем исследовании мы не увеличивали дозу эрлотиниба у курящих пациентов, поскольку это не закреплено регуляторными документами и не приводит к увеличению эффективности лечения [30]. Лечение в обеих группах продолжалось до начала прогрессирования заболевания либо до развития побочных эффектов, требующих прекращения приема препарата, или по любым другим причинам, требующим прекращения лечения.

Оценку состояния опухоли проводили методами компьютерной или магнитно-резонансной томографии – визуализацию не более 5 основных опухолевых очагов выполняли перед началом исследования, затем на 8, 12, 16-й неделе и в дальнейшем каждые 8 нед до наступления подтвержденного прогрессирования заболевания или выхода из исследования по какой-либо другой причине. Сканы просматривались специалистами экспертной группы независимого центра, не имевшими доступа к схеме распределения пациентов по группам. Степень тяжести побочных эффектов оценивали в соответствии со шкалой CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 3.0. Оценку лабораторных показателей (анализ мочи, биохимический и общий анализ крови) проводили в момент скрининга, при 1-м визите каждого цикла и в конце лечения.

Оценку результатов лечения проводили на 1-м визите каждого цикла с использованием опросника QLQ-C30, разработанного группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака, и его модуля QLQ-LC13, специально разработанного для легочной локализации рака. Мы оценивали долю пациентов с улучшением, время до ухудшения, а также динамику заранее определенных симптомов, характерных для рака легких, – кашель, одышка и боль. Результаты этих наблюдений наряду с результатами анализа биомаркеров приведены ниже.

Независимый контролирующий комитет регулярно проводил оценку эффективности и безопасности данных.

Оценка результатов

Первичной конечной точкой была ВВП, которую определяли как период времени от рандомизации до прогрессирования либо смерти больного – в зависимости от того, что произойдет раньше. Оценку ВВП проводил центральный независимый комитет в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1). Ключевой вторичной конечной точкой была ОВ, определяемая как период времени от рандомизации до смерти больного. Другими вторичными конечными точками в исследовании были: доля па-

циентов с объективным ответом (полный ответ – CR или частичный ответ – PR); доля пациентов, у которых был достигнут контроль заболевания, определяемый как CR, PR, стабилизация заболевания (SD) или non-CR и non-PD (NN; стабилизация дополнительных опухолевых очагов при отсутствии исходного состояния основных опухолевых очагов); уменьшение объема опухоли (максимальное уменьшение суммарного диаметра основных опухолевых очагов) и ряд параметров, фиксируемых пациентом. Для уровня контроля заболевания выполняли post-hoc-тест, исключая пациентов с вариантом ответа NN.

Статистический анализ

Для достижения 90% мощности выборки при проведении лог-ранк-теста (log-rank) требовалось оценить 372 случая ВВП с учетом предположения, что отношение рисков (HR) составляет 0,714 для афатиниба относительно эрлотиниба (медиана ВВП 3,2 мес против 2,3 мес соответственно), двусторонний $\alpha=0,05$. Первичный анализ ОВ планировался по достижении числа смертей, равного 632, и должен был быть проведен в том случае, если ВВП будет статистически достоверна. Такое число смертей должно было обеспечить 80% мощность выборки для лог-ранк-теста с учетом предположения, что HR 0,8 для афатиниба относительно эрлотиниба (медиана ОВ 8,8 и 7,0 мес соответственно), $\alpha=0,05$.

После того как у 130 пациентов из первых 176 было зафиксировано прогрессирование заболевания или наступила смерть, был проведен промежуточный анализ. Анализ проводился подрядной организацией контролирующего комитета, которая проверяла результаты с целью выбора дальнейшей тактики: 1) продолжать набор, пока не будут рандомизированы 800 пациентов, как и планировалось, либо 2) частично ограничить набор пациентов до 500, необходимого числа для анализа ВВП, либо 3) прекратить набор пациентов. Исследование не было прекращено, и было разрешено продолжить набор пациентов до полного числа. Компания Boehringer Ingelheim и команда исследователей не были осведомлены об этом и были оповещены только об окончательном решении контролирующего комитета. При проведении промежуточного анализа и принятии решения об остановке исследования использовалась граница Haybittle–Peto.

Для сравнения выживаемости в группах афатиниба и эрлотиниба применяли лог-ранк-тест (стратифицированный по этническому происхождению с двусторонним $\alpha=0,05$). HR и соответствующий 95% доверительный ин-

Таблица 1. Исходные характеристики

	Афатиниб (n=398)	Эрлотиниб (n=397)
Пол		
Мужской	335 (84%)	331 (83%)
Женский	63 (16%)	66 (17%)
Медиана возраста, лет (диапазон)	65,0 (36–84)	64,0 (35–88)
Возрастная группа		
<65 лет	189 (47%)	210 (53%)
≥65 лет	209 (53%)	187 (47%)
Исходное ECOG PS		
0	126 (32%)	134 (34%)
1	269 (68%)	262 (66%)
2*	3 (<1%)	1 (<1%)
Этническое происхождение		
Невосточно-азиатское	312 (78%)	311 (78%)
Восточно-азиатское	86 (22%)	86 (22%)
Статус курения		
Никогда не курили	26 (7%)	18 (5%)
Бросили курить, умеренно курившие**	11 (3%)	12 (3%)
Курят в настоящий момент и другие бросившие***	361 (91%)	367 (92%)
Медиана времени с момента установления диагноза, годы (диапазон)	0,8 (0,2–9,3)	0,7 (0,2–13,5)
Гистологический тип опухоли****		
Плоскоклеточный	381 (96%)	382 (96%)
Смешанный	17 (4%)	15 (4%)
Предшествующая дублетная схема		
На основе карбоплатина	249 (63%)	229 (58%)
На основе цисплатина	163 (41%)	198 (50%)
Другие схемы	5 (1%)	8 (2%)
Клиническая стадия на момент скрининга		
IIIA	1 (<1%)	4 (1%)
IIIB	48 (12%)	48 (12%)
IV	349 (88%)	345 (87%)
Лучший ответ на химиотерапию*****		
CR или PR	186 (47%)	185 (47%)
SD	161 (40%)	167 (42%)
Неизвестно	47 (12%)	42 (11%)

Примечание. Данные представлены в процентах, если не указано другое. ECOG PS – общее состояние онкологического больного по шкале ECOG. *Нарушения протокола. **Менее 15 пачко-лет, бросили курить более чем за год до установления диагноза. ***71 (18%) vs 85 (21%) курили на момент исследования. ****У 3 пациентов из группы эрлотиниба был выявлен недифференцированный рак, однако они были отнесены в группу плоскоклеточного рака исследователями, проводившими лечение. *****У 7 пациентов (4 из группы афатиниба и 3 из группы эрлотиниба) наблюдался наилучший ответ прогрессирующего опухолевого заболевания на химиотерапию.

тервал (ДИ) для оценки выживаемости рассчитывали с помощью пропорциональной модели Кокса; кривые Каплана–Мейера и 95% ДИ вычисляли с помощью формулы Гринвуда. Для оценки различий в доле пациентов с общим ответом и контролем заболевания между группами применяли модель логистической регрессии. HR для оценки динамики симптоматики вычисляли с помощью модели пропорциональных рисков. Двусторонние значения *p*, стратифицированные по этническому происхождению, рассчитывали с помощью лог-ранк-теста. Все вычисления эффективности проводились в рандомизированной популяции (ITT – включенных в исследование больных). Безопасность лечения оценивали с включением всех больных, получивших как минимум 1 дозу изучаемого препарата. Был проведен наглядный анализ побочных эффектов. Статистический анализ проводился с применением программы SAS (версия 9.2).

Данное исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov, NCT01523587.

Роль спонсора

Дизайн исследования LUX-Lung 8 был разработан руководящим комитетом (Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Shun Lu, Vassilis Georgoulas, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel, Vikram K. Chand, Glenwood D. Goss) при поддержке спонсора. Спонсор также принимал участие в управлении базой данных клинического исследования, анализе данных в соответствии со статистическим планом и принимал решения при исследовательской работе совместно с руководящим комитетом исследователей. Члены руководящего комитета имели доступ к необработанным данным. Все авторы участвовали в принятии окончательного решения при публикации данной работы. Каждый из соответствующих авторов имел полный доступ ко всем данным и несет ответственность за данную публикацию.

Результаты

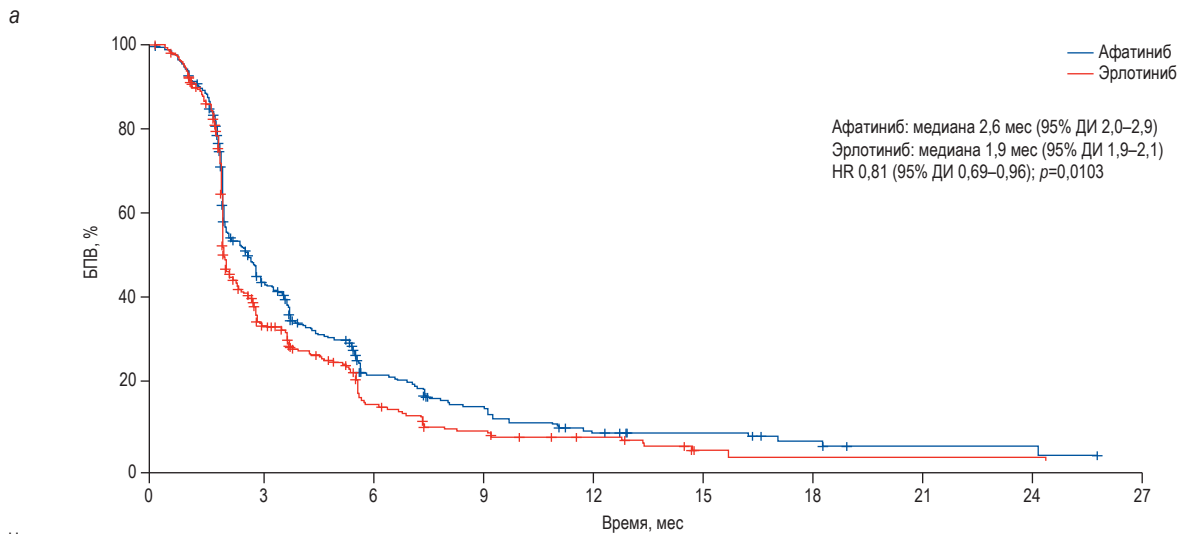
За период с 30 марта 2012 г. до 30 января 2014 г. был проведен скрининг 977 пациентов, из которых 795 были включены в исследование. В группу афатиниба были рандомизированы 398 пациентов, 397 – в группу эрлотиниба (рис. 1). По исходным характеристикам группы были хорошо сбалансированы (табл. 1). Медиана возраста составила 64 года, 666 мужчин, 172 – восточно-азиатского происхождения, 751 курящий.

Было запланировано, что первичный анализ ВВП будет проведен, когда будет достигнуто определенное количество событий, утвержденное центральным независимым комитетом (7 октября 2013 г.); к этому времени набор в исследование продолжался. Медиана времени наблюдения составила 6,7 мес (3,1–10,2); лечение афатинибом привело к достоверному увеличению ВВП по сравнению с эрлотинибом [медиана ВВП 2,4 мес (95% ДИ 1,9–2,9) vs 1,9 мес (1,9–2,2), HR 0,82 (95% ДИ 0,68–1,00); *p*=0,0427].

Во время первичного анализа ОВ был повторно проведен анализ ВВП с участием уже всех включенных пациентов, после того как в группе афатиниба произошло 307 смертельных исходов, в группе эрлотиниба – 325 смертельных исходов (заккрытие базы данных – 2 марта 2015 г.). К этому времени в группе афатиниба произошло 299 событий ВВП, в группе эрлотиниба – 306. Медиана ВВП составила 2,6 мес в группе афатиниба (95% ДИ 2,0–2,9) и 1,9 мес – в группе эрлотиниба (1,9–2,1); HR 0,81 (95% ДИ 0,69–0,96); *p*=0,0103; рис. 2, а. Анализ в подгруппах показал более благоприятные результаты в группе афатиниба (рис. 2, б). Похожие результаты были получены при повторной оценке ВВП исследовательской группой во время проведения первичного анализа ОВ [медиана ВВП 2,7 мес (95% ДИ 2,0–3,3) vs 1,9 мес (1,9–2,0); HR 0,79 (95% ДИ 0,68–0,91); *p*=0,0012].

В среднем через 18,4 мес наблюдения (13,3–22,4) ОВ достоверно увеличилась в группе афатиниба по сравнению с группой эрлотиниба; медиана ОВ в группе афатиниба составила 7,9 мес (95% ДИ 7,2–8,7), в группе эрлотиниба – 6,8 мес (95% ДИ 5,9–7,8); HR 0,81 (95% ДИ 0,69–0,95); *p*=0,0077; рис. 3, а. Рассчитанная по методу Каплана–Мейера 6-месячная выживаемость составила 63,6% в группе афатиниба (95% ДИ 58,6–68,2) vs 54,6% в группе эрлотиниба (95% ДИ 49,5–59,4); *p*=0,0099. Годичная выживаемость составила 36,4% в группе афатиниба (95% ДИ 31,6–41,2) vs 28,2% в группе эрлотиниба (23,8–32,9); *p*=0,0155. 18-месячная выживаемость составила 22,0% в группе афатиниба (95% ДИ 17,6–26,7) vs 14,4% в группе эрлотиниба (10,7–18,6); *p*=0,0132. Все указанные показатели имели достоверное преимущество в группе афатиниба. Достоверное увеличение ОВ на фоне афатиниба наблюдалось во всех подгруппах (рис. 3, б). 182 (46%) из 392 пациентов группы афатиниба и 192 (49%) из 395 пациентов группы эрлотиниба получили как минимум 1 линию терапии. Наиболее часто в качестве терапии 2-й линии пациенты получали доцетаксел – 93 (24%) vs 103 (26%) – и гемцитабин – 41 (10%) vs 43 (11%).

Рис. 2. ВБП: а – в соответствии с независимой контрольной оценкой всех рандомизированных пациентов (первичная конечная точка); б – независимая контрольная оценка в подгруппах.



Число пациентов с риском	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Афатиниб	398	139	50	30	14	10	5	2	2	0
Эрлотиниб	397	99	34	17	10	2	1	1	1	0

б

	Число событий/пациентов	Медиана ВБП, мес (95% ДИ)		HR (95% ДИ)	p
		Афатиниб	Эрлотиниб		
Всего	605/795	2,6 (2,0–2,9)	1,9 (1,9–2,1)	0,81 (0,69–0,96)	
Этническое происхождение					0,0122
Невосточно-азиатское	487/623	2,5 (2,0–2,9)	2,0 (1,9–2,2)	0,90 (0,75–1,07)	
Восточно-азиатское	118/172	2,8 (1,9–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,54 (0,37–0,79)	
Пол					0,3863
Мужской	512/666	2,6 (2,0–2,9)	2,0 (1,9–2,3)	0,83 (0,70–0,99)	
Женский	93/129	2,7 (1,9–3,8)	1,9 (1,8–2,1)	0,74 (0,49–1,11)	
Лучший ответ на химиотерапию 1-й линии					0,2815
CR или PR	287/371	2,7 (2,0–3,1)	1,9 (1,9–2,3)	0,87 (0,69–1,10)	
SD	246/328	2,6 (1,9–3,3)	2,0 (1,9–2,7)	0,83 (0,64–1,06)	
Неизвестно	65/89	2,8 (1,9–5,6)	1,9 (1,8–2,8)	0,54 (0,33–0,90)	
Интервал между окончанием химиотерапии 1-й линии и началом терапии 2-й линии					0,5556
<16 нед	340/436	1,9 (1,9–2,4)	1,9 (1,9–2,0)	0,87 (0,71–1,08)	
≥16 нед	265/359	3,3 (2,7–3,7)	2,2 (1,9–2,8)	0,77 (0,60–0,98)	
Гистологический вариант опухоли					0,1955
Плоскоклеточный	579/763	2,6 (2,0–2,9)	1,9 (1,9–2,1)	0,82 (0,70–0,97)	
Смешанный	26/32	1,9 (0,9–5,3)	1,6 (0,4–2,8)	0,61 (0,28–1,33)	
Статус курения					0,1506
Никогда не курили	32/44	2,8 (1,9–7,4)	1,8 (1,5–5,5)	0,55 (0,27–1,11)	
Бросили курить, умеренно курившие	14/23	5,6 (1,0–NR)	1,9 (1,6–6,3)	0,44 (0,14–1,37)	
Курят в настоящее время и другие бросившие	559/728	2,6 (2,0–2,8)	1,9 (1,9–2,2)	0,85 (0,72–1,01)	
Исходный статус ECOG PS					0,2488
0	207/260	3,0 (2,0–4,3)	1,9 (1,9–2,4)	0,68 (0,51–0,89)	
1	395/531	2,5 (1,9–2,8)	1,9 (1,9–2,3)	0,87 (0,72–1,06)	
Возраст					0,7657
<65 лет	301/399	2,0 (1,9–2,7)	1,9 (1,9–2,1)	0,81 (0,65–1,02)	
≥65 лет	304/396	2,8 (2,4–3,7)	2,0 (1,9–2,4)	0,83 (0,66–1,04)	
Получал ли поддерживающую терапию					0,7159
Нет	566/750	2,6 (2,0–2,9)	1,9 (1,9–2,2)	0,81 (0,68–0,95)	
Да	39/45	2,0 (1,7–4,3)	1,9 (1,3–3,0)	0,88 (0,47–1,68)	

0,0625 0,25 1 4 16

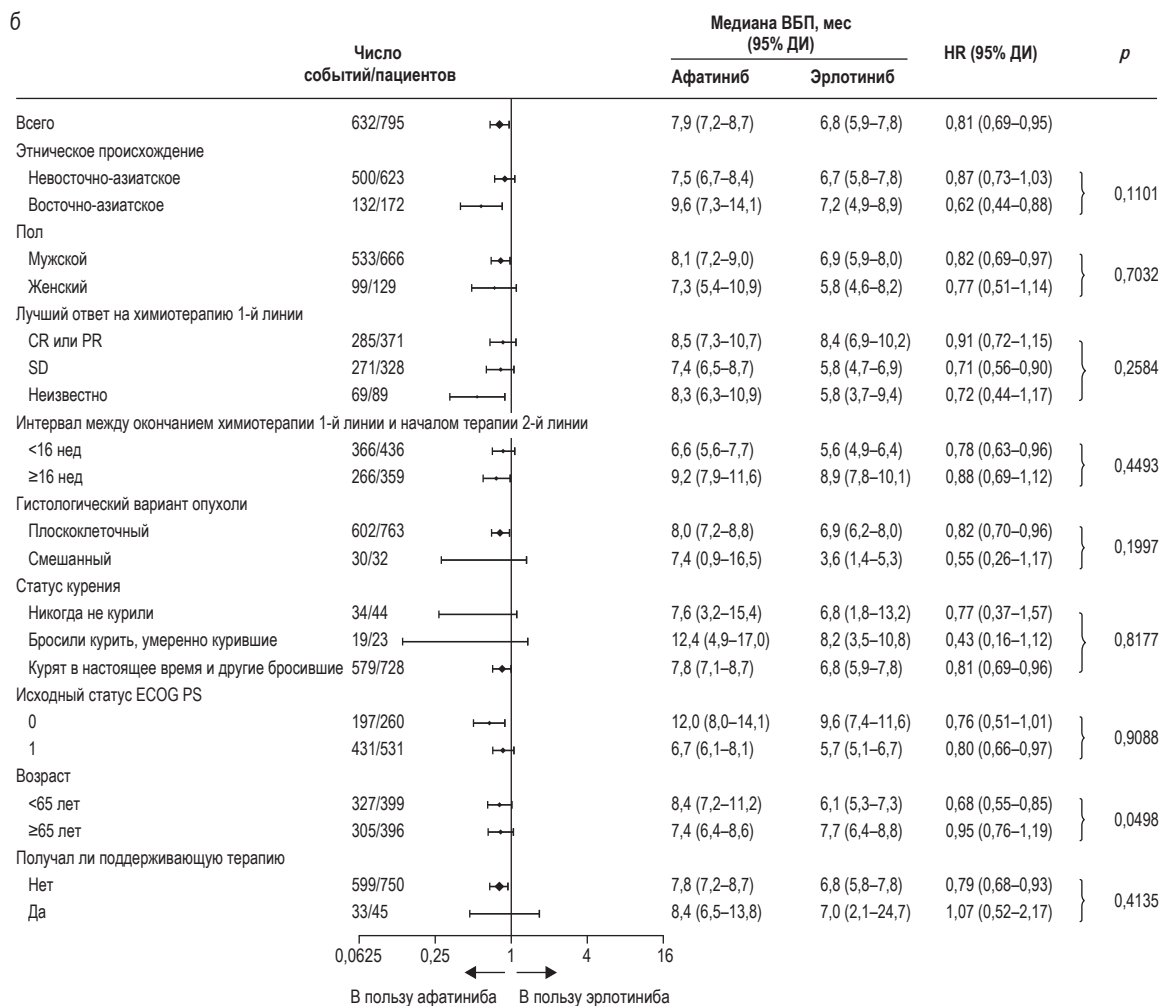
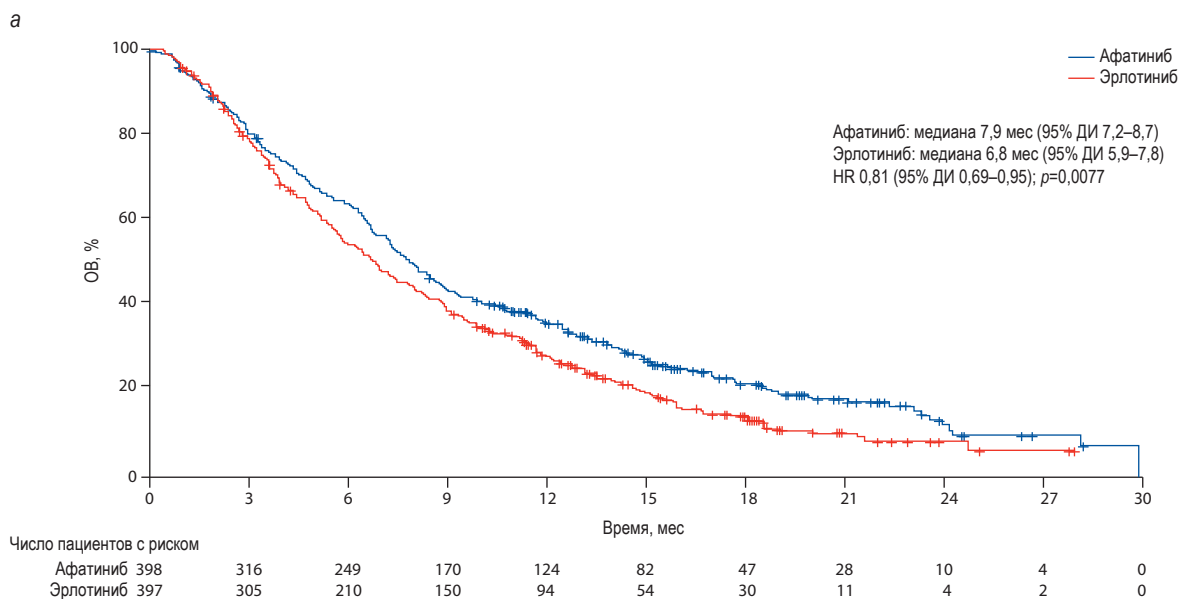
← В пользу афатиниба В пользу эрлотиниба →

Примечание. NR – не достигнут. *Менее 15 пачко-лет, бросил курить более чем за год до момента установления диагноза.

По результатам отчета независимого комитета в группе афатиниба было больше пациентов с объективным ответом опухоли на лечение по сравнению с группой эрлотиниба (табл. 2). Контроль заболевания был достовер-

но выше в группе афатиниба по сравнению с группой эрлотиниба (см. табл. 2). Медиана длительности объективного ответа составила 7,3 мес (95% ДИ 3,7–16,5) в группе афатиниба vs 3,7 мес (2,6–10,2) в группе эрлоти-

Рис. 3. ОБ: а – все рандомизированные пациенты (ключевая конечная точка); б – анализ в подгруппах.



*Менее 15 пачко-лет и бросил курить более чем за год до момента установления диагноза.

ниба. Между группами не наблюдалось достоверных различий максимального процентного снижения суммарного размера основных опухолевых очагов, однако в группе афатиниба это снижение было более выраженным. Уменьшение объема опухоли наблюдалось у

103 (26%) из 398 пациентов группы афатиниба и у 90 (23%) из 397 пациентов группы эрлотиниба. В соответствии с отчетом исследователей в группе афатиниба выявлялось достоверное увеличение как доли пациентов с объективным ответом [43 (11%) vs 16 (4%); p=0,0005], так

Таблица 2. Лучший общий ответ опухоли на лечение по результатам независимого контроля без связи с наличием подтверждения

	Афатиниб (n=398)	Эрлотиниб (n=397)	p
Контроль заболевания	201 (51%)	157 (40%)	0,0020
Исключая пациентов с NN*	146 (37%)	114 (29%)	0,0170
Объективный ответ	22 (6%)	11 (3%)	0,0551
CR	1 (<1%)	0 (0%)	..
PR	21 (5%)	11 (3%)	..
SD*	124 (31%)	103 (26%)	..
NN**	55 (14%)	43 (11%)	..
PD	133 (33%)	169 (43%)	..
NE	64 (16%)	71 (18%)	..

Примечание. Данные представлены в процентах, если не указано другое. PD – прогрессирование заболевания. NE – не оценены. *42 дня и более после рандомизации. **Анализ post-hoc.

Таблица 3. Наиболее часто встречавшиеся побочные эффекты лечения

	Афатиниб (n=392)				Эрлотиниб (n=395)			
	1-й степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Диарея	165 (42%)	68 (17%)	39 (10%)	2 (<1%)	94 (24%)	28 (7%)	9 (2%)	1 (<1%)
Сыпь или акне*	157 (40%)	83 (21%)	23 (6%)	0 (0%)	142 (36%)	83 (21%)	41 (10%)	0 (0%)
Стоматит*	65 (17%)	32 (8%)	16 (4%)	0 (0%)	21 (5%)	13 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Слабость*	33 (8%)	20 (5%)	6 (2%)	0 (0%)	24 (6%)	17 (4%)	7 (2%)	0 (0%)
Тошнота	35 (9%)	13 (3%)	4 (1%)	0 (0%)	20 (5%)	5 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)
Снижение аппетита	31 (8%)	16 (4%)	3 (<1%)	0 (0%)	24 (6%)	15 (4%)	2 (<1%)	0 (0%)
Паронихия*	28 (7%)	11 (3%)	2 (<1%)	0 (0%)	9 (2%)	7 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)
Сухость кожи	28 (7%)	4 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	34 (9%)	7 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Прурит	22 (6%)	9 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	37 (9%)	10 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Рвота	20 (5%)	8 (2%)	3 (<1%)	0 (0%)	7 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)
Обезвоживание	2 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (<1%)	0 (0%)

Примечание. Включает события, которые произошли у более чем 10% больных с побочными эффектами 1–2-й степени или у более чем 1% больных с побочными эффектами 3–5-й степени в любой из исследуемых групп. *Групповой термин.

и пациентов с контролем заболевания [203 (51%) vs 156 (39%); $p=0,0009$].

Также в группе афатиниба больше пациентов отмечали улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья [121 (36%) из 339 vs 96 (28%) из 339; $p=0,041$]. Достоверно больше пациентов из группы афатиниба по сравнению с группой эрлотиниба отмечали уменьшение кашля [147 (43%) из 339 vs 120 (35%) из 341; $p=0,029$]. По уменьшению одышки [174 (51%) из 339 vs 150 (44%) из 340; $p=0,061$] и болевого синдрома [138 (40%) из 343 vs 134 (39%) из 342; $p=0,775$] между группами не было выявлено достоверных различий. Применение афатиниба привело к задержке времени до прогрессирования одышки по сравнению с эрлотинибом [медиана 2,6 мес (95% ДИ 2,0–2,9), vs 1,9 мес (1,9–2,3); HR 0,79 (95% ДИ 0,66–0,94); $p=0,0078$]. Время до усиления болевого синдрома практически не различалось между группами [медиана 2,5 мес (95% ДИ 2,0–2,8) vs 2,4 мес (1,9–2,8); HR 0,99 (95% ДИ 0,82–1,18); $p=0,8690$]. Аналогично между группами не было различий во времени до усиления кашля [медиана 4,5 мес (95% ДИ 2,9–4,9) vs 3,7 мес (2,8–4,7); HR=0,89 (95% ДИ 0,72–1,09); $p=0,2562$].

К моменту закрытия базы данных среднее время лечения составило 121 день (2–840) в группе афатиниба и 97 дней (4–619) в группе эрлотиниба. Из 392 больных группы афатиниба 39 (10%) получали увеличенную дозу 50 мг в среднем в течение 106 дней (4–588).

Между группами не было различий в доле больных, у которых развились нежелательные явления (НЯ): у 390 (99%) из 392 больных в группе афатиниба и у 385 (97%) из 395 больных группы эрлотиниба. Тяжесть НЯ была схожей в обеих группах – степень тяжести 3-я и более: 224 (57%) vs 227 (57%); 366 (93%) из 392 больных группы афатиниба и 321 (81%) из 395 больных группы эрлотиниба отмечали развитие НЯ, связанных с приемом препарата. Побочные эффекты 3-й степени тяжести развились у 99 (25%) больных из группы афатиниба и у 64 (16%) из группы эрлоти-

ниба. Побочные явления 4-й степени наблюдались у 5 (1%) больных в группе афатиниба и у 2 (менее 1%) больных в группе эрлотиниба. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были диарея, сыпь или акне, слабость и стоматит в группе афатиниба; в группе эрлотиниба – сыпь или акне, диарея, слабость и прурит. Токсичность в виде диареи 3-й степени тяжести в связи с приемом препарата чаще встречалась в группе афатиниба, тогда как в группе эрлотиниба чаще наблюдалась кожная токсичность 3-й степени тяжести (сыпь или акне) в связи с приемом препарата (табл. 3).

Частота развития серьезных НЯ (по любым причинам) не отличалась в группах: 173 (44%) из 392 больных группы афатиниба и 174 (44%) из 395 больных группы эрлотиниба; у 47 (12%) больных из группы афатиниба и у 22 (6%) больных из группы эрлотиниба развитие серьезных НЯ было ассоциировано с приемом препарата. Наиболее часто встречающимися серьезными побочными эффектами (более чем у 2 пациентов) были диарея [15 (4%)], дегидратация [7 (2%)] и острая почечная недостаточность [4 (1%)] – в группе афатиниба и диарея [6 (2%)] – в группе эрлотиниба.

Снижение дозы препарата вследствие развития побочных эффектов потребовалось у 104 (27%) из 392 больных группы афатиниба и у 56 (14%) из 395 больных группы эрлотиниба. 79 (20%) vs 67 (17%) вынуждены были прекратить прием препарата из-за развития побочных эффектов. Прекращение приема препарата вследствие диареи встречалось редко – 16 (4%) в группе афатиниба vs 6 (2%) в группе эрлотиниба, – так же, как и вследствие развившейся кожной токсичности – 10 (3%) в группе афатиниба vs 8 (2%) в группе эрлотиниба. Из-за НЯ, развившихся, по мнению исследователей, в связи с приемом препарата, умерли 6 пациентов из группы афатиниба (2 от интерстициального заболевания легких и по 1 пациенту от пневмонии, дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности и общего ухудшения состояния

здоровья) и 5 пациентов из группы эрлотиниба (пневмония, перитонит, интерстициальное заболевание легких, пневмонит, кишечная непроходимость).

Обсуждение

На сегодняшний день LUX-Lung 8 является крупнейшим проспективным сравнительным исследованием эффективности 2 ингибиторов тирозинкиназы в терапии 2-й линии плоскоклеточного рака легкого. Исследование достигло первичной конечной точки (ВВП) и ключевой вторичной конечной точки (ОВ). Насколько нам известно, афатиниб – первый препарат, позволивший достоверно увеличить выживаемость во 2-й линии терапии плоскоклеточного НМРЛ в сравнении с зарегистрированными ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Можно дискутировать, является ли увеличение медианы ОВ на фоне приема афатиниба на 1,1 мес клинически значимым, однако обнадеживает тот факт, что долгосрочная выживаемость через 12 и 18 мес была достоверно выше при лечении афатинибом. При условии, что плоскоклеточный рак легкого является одним из наиболее генетически обусловленных и трудно поддающихся лечению видов рака, подобное улучшение можно считать клинически значимым. Также применение афатиниба ассоциировалось с умеренным увеличением объективного ответа, контроля заболевания, улучшением симптоматики по сравнению с эрлотинибом. Частота побочных эффектов не отличалась между группами и соответствовала профилю безопасности исследованных препаратов. Побочные эффекты были предсказуемы и управляемы.

Основываясь на доступных данных клинических исследований и схожих способах применения, в качестве препарата сравнения мы использовали эрлотиниб, а не доцетаксел. Метаанализы клинических исследований, сравнивающих ингибиторы тирозинкиназы EGFR с химиотерапией в терапии 2-й линии, показывают лучшую переносимость группы ингибиторов тирозинкиназы EGFR при доказанной сравнимой ОВ – как в общей популяции пациентов с НМРЛ, так и в популяции пациентов с диким типом EGFR [31]. Более того, анализ в подгруппах в исследовании III фазы BR.21 [13] продемонстрировал увеличение ВВП и ОВ у пациентов с плоскоклеточным раком легкого при лечении эрлотинибом по сравнению с плацебо (HR 0,66, $p=0,009$), эффект был аналогичен таковому при приеме доцетаксела [32]. Несмотря на то что результаты исследования III фазы TAILOR [33] показали, что доцетаксел в терапии 2-й линии превосходит эрлотиниб у пациентов с НМРЛ и диким типом EGFR, представляется, что это улучшение в основном достигается за счет пациентов с гистологией аденокарциномы: ОВ у пациентов с плоскоклеточной гистологией не различалась между группами (HR 0,9; 95% ДИ 0,49–1,65).

Поскольку мутации EGFR достаточно редко встречаются при плоскоклеточном раке легкого [12, 20], в рутинной клинической практике в таких случаях молекулярное исследование обычно не проводится. Так, в настоящем исследовании тест на экспрессию EGFR не был обязательным. Однако результаты проведенного post-hoc-анализа хранившихся в архиве образцов ткани (как часть проводимого в настоящее время расширенного исследования потенциальных биомаркеров) согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, в подгруппе из 238 пациентов, отобранных на основе критерия клинического улучшения на фоне афатиниба или эрлотиниба [ВВП \geq 2 мес (клиническое улучшение, $n=144$) плюс контрольная группа с ВВП \leq 2 мес (рефрактерные к лечению, $n=94$)], общая доля пациентов с мутацией EGFR была низкой – 14 (6%). Более того, амплификация EGFR присутствовала только у 15 (6%) пациентов: 9 – из группы афатиниба и 6 – из группы эрлотиниба. С учетом этих наблюдений маловероятно, что полученное в нашем исследовании улучшение показателей выживаемости на фоне афатиниба объясняется молекулярными aberrациями рецептора EGFR. Возможно, это улучшение обусловлено более высокой способностью и более выраженной необратимостью блокирования других рецепторов семейства ErbB афатинибом по сравнению с ингибированием только рецепторов EGFR. Действительно,

эти рецепторы вовлечены в патобиологические механизмы развития плоскоклеточного рака легких. Показано, что до 20% плоскоклеточных раков легкого экспрессируют HER2, примерно в 5% случаев встречается выраженная гиперэкспрессия HER2 [17–19] и примерно в 30% случаев плоскоклеточного рака легкого определяется гиперэкспрессия HER3 [34]. Кроме того, проведенный обширный анализ случаев плоскоклеточного рака легкого [20] выявил генетические aberrации HER2 (4%) и HER3 (2%), а также в нескольких сигнальных молекулах рецепторов семейства ErbB: KRAS (3%), HRAS (3%), BRAF (4%), RASA1 (4%), NF1 (11%) и NRG1. На основании этих данных мы сделали вывод, что афатиниб способен блокировать aberrантные нисходящие многокомпонентные сигнальные каскады рецепторов семейства ErbB у пациентов с плоскоклеточным раком легкого, вероятно, благодаря своей способности ингибировать димеризацию [35].

Показано, что ряд других лекарственных средств обладает обнадеживающей противоопухолевой активностью в отношении плоскоклеточного рака легкого, особенно препараты для иммунотерапии (ниволумаб и пембролизумаб). В однокрупном исследовании II фазы [7] у 15% пациентов, получавших ниволумаб (ингибитор рецепторов PD-1), был получен объективный ответ с медианой ВВП 1,9 мес (95% ДИ 1,8–3,2) и медианой ОВ 8,2 мес (6,1–10,9). В это исследование были включены 117 пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легкого, получавших интенсивную предыдущую терапию (более 2 курсов терапии). Исследование III фазы CheckMate-017 [8], в котором проводилось сравнение ниволумаба ($n=135$) с доцетакселом ($n=137$) во 2-й линии системной терапии плоскоклеточного рака легкого, было остановлено, так как была достигнута первичная конечная точка – ОВ (медиана ОВ 9,2 мес vs 6,0 мес; HR 0,59; 95% ДИ 0,44–0,79); $p<0,001$. На основании этих данных ниволумаб был одобрен FDA для терапии 2-й линии метастатического плоскоклеточного рака легкого с прогрессированием во время или после платиносодержащей химиотерапии. Медиана ОВ на фоне доцетаксела в исследовании CheckMate-017 была ниже полученной в предыдущих исследованиях у пациентов с плоскоклеточным раком (примерно 7,5 мес) [5]. Проводимый в настоящее время анализ на биомаркеры в исследовании CheckMate-017, возможно, поможет понять, какой препарат больше подходит для каждого конкретного пациента.

Для лечения НМРЛ, в том числе и плоскоклеточного рака, также одобрен новый препарат рамуцирумаб (моноклональное антитело, блокирующее рецептор VEGFR-2) в комбинации с доцетакселом. В подгрупповом анализе исследования III фазы REVEL у 171 пациента с плоскоклеточным раком легкого медиана ОВ в группе рамуцирумаб + доцетаксел составила 9,5 мес (95% ДИ 4,4–17,6) и 8,2 мес в группе монотерапии доцетакселом (95% ДИ 3,6–14,9; HR 0,88 (95% ДИ 0,69–1,13)) [6]. Правда, надо заметить, что в этом исследовании не было достаточной мощности для подгруппового анализа.

Профиль безопасности афатиниба хорошо изучен на основе крупных клинических программ с участием около 6600 пациентов и постмаркетинговых исследований. Спектр побочных эффектов на фоне приема афатиниба в исследовании LUX-Lung 8 был сопоставим с таковым в предыдущих исследованиях и предсказуем [23, 24, 26, 37]. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами были класс-специфичные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и кожная токсичность. Небольшое число случаев прекращения приема препарата из-за развития побочных явлений (в том числе класс-специфичных диареи и сыпи) свидетельствует о том, что рекомендованная схема снижения дозы и методы поддерживающей терапии были вполне достаточными для того, чтобы позволить пациентам продолжать лечение афатинибом до тех пор, пока имеется клинический эффект. Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод, что афатиниб может рассматриваться как дополнительная опция в терапии больных распространенным плоскоклеточным раком легкого.

Вклад участников в исследование

Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Vassilis Georgoulas, Wei Li, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel, Bushi Wang, Vikram K. Chand и Glenwood D. Goss разрабатывали дизайн исследования. Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Manuel Cobo, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Ki Hyeon Lee, Erdem Göker, Vassilis Georgoulas, Wei Li, Dolores Isla, Salih Z. Guclu, Alessandro Morabito, Young J. Min, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel и Glenwood D. Goss проводили набор пациентов. Enriqueta Felip, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Ki Hyeon Lee, Erdem Göker, Shun Lu, Dolores Isla, Salih Z. Guclu и Shirish M. Gadgeel осуществляли сбор данных. Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Shun Lu, Ki Hyeon Lee, Wei Li, Dolores Isla, Alessandro Morabito, Young J. Min, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel, Bushi Wang, Vikram K. Chand и Glenwood D. Goss проводили анализ и интерпретацию данных. Все авторы принимали участие при составлении и редактировании статьи, а также при утверждении окончательной версии для печати.

Декларация конфликта интересов

Jean-Charles Soria получил персональное вознаграждение от компаний Boehringer Ingelheim и Roche за оказание консультативной помощи. Enriqueta Felip получила вознаграждение за консультативные услуги от компаний Eli Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer Ingelheim, а также за работу в Бюро докладчиков от компаний AstraZeneca и Novartis. Shun Lu получил вознаграждение за консультативные услуги от компаний Boehringer Ingelheim. Alessandro Morabito получил персональное вознаграждение от компаний Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer и Bayer. Andrea Ardizzoni получил гонорар и вознаграждение за консультативную помощь от компаний Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb и MSD. Shirish M. Gadgeel получил вознаграждение за советнические услуги от компаний Boehringer Ingelheim. Bushi Wang является сотрудником Boehringer Ingelheim. Vikram K. Chand является сотрудником Boehringer Ingelheim. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Благодарности

Данное исследование проводилось при поддержке компаний Boehringer Ingelheim. Мы выражаем благодарность пациентам, их семьям и всем исследователям за участие. Помощь в обобщении клинических и научных данных при подготовке данной статьи оказывала Lynn Pritchard, Geomed, Ashfield Company при финансовой поддержке Boehringer Ingelheim.

Благодарности

Данное исследование проводилось при поддержке компаний Boehringer Ingelheim. Мы выражаем благодарность пациентам, их семьям и всем исследователям за участие. Помощь в обобщении клинических и научных данных при подготовке данной статьи оказывала Lynn Pritchard, Geomed, Ashfield Company при финансовой поддержке Boehringer Ingelheim.

Литература/References

- Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; 32: 669–92.
- Reck M, Popat S, Reimund N 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–iii39.
- Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol* 2012; 13: e418–26.
- Scagliotti GV, Novello S, Rapetti S, Papotti M. Current state-of-the-art therapy for advanced squamous cell lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 354–8.
- Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA et al. Treatment-by-biology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 64–70.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucicromab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257–65.
- Brabner J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; published online May 31. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3798–807.
- Lopez-Malpartida AV, Ludena MD, Varela G, Garcia PJ. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 2009; 65: 25–33.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133–44.
- Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non-small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24: 2371–6.
- Clark GM, Zborowski DM, Santabarbara P et al. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 389–94.
- Wojtowicz-Praga S, Leon L. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) of squamous cell and adenocarcinoma histology in the phase III NCIC CTG BR.21 and saturn (BO18192) trials. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 9): ix419. abstr 1277P.
- Pirker R, Perret JR, von Pawel J et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 33–42.
- Thaichner N, Hirsch FR, Luft AV et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 763–74.
- Heinmoller P, Gross C, Beyer K et al. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5238–43.
- Hirsch FR, Franklin WA, Veve R et al. HER2/neu expression in malignant lung tumors. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl. 4): 51–8.
- Ugoccai K, Mandokely L, Tiszlavicz L, Molnar J. Investigation of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 3061–6.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; 489: 519–25.
- Dhanasekaran SM, Alejandre BO, Chen G et al. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in *NRG1* and *Hippo* pathway genes. *Nat Commun* 2014; 5: 5893.
- Solca F, Dabl G, Zoepfel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 342–50.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327–34.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22.
- Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141–51.
- Miller VA, Hirsch V, Cadranel J et al. 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: 528–38.
- Macbriels J, Haddad R, Fayette J et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 583–94.
- Kim JH, Grossi F, De Marinis F et al. Afatinib monotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the lung progressing after erlotinib/gefitinib (E/G) and chemotherapy: interim subset analysis from a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl. 15): abstr 7558.
- Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2166–71.
- Smit EF, Gervais R, Zhou C et al. Efficacy and safety results from CurrentS, a double-blind, randomized, phase III study of second-line erlotinib (150 mg versus 300 mg) in current smokers with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl. 5): abstr 8046.
- Li N, Yang L, Ou W et al. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102777.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramnarain R et al. 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: 2095–103.
- Garassino MC, Martelli O, Brogini M et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981–8.
- Yi ES, Harclerode D, Gondo M et al. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol* 1997; 10: 142–48.
- Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Oncol Targets Ther* 2013; 6: 135–43.
- Garon EB, Balmoukian A, Hamid O et al. Preliminary clinical safety and activity of MK-3475 monotherapy for the treatment of previously treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2013; 8 (Suppl. 2): abstr MO18.02.
- Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3335–41.

Reprinted from *The Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 897–907.

Jean-Charles Soria, Enriqueta Felip, Manuel Cobo, Shun Lu, Konstantinos Syrigos, Ki Hyeon Lee, Erdem Göker, Vassilis Georgoulas, Wei Li, Dolores Isla, Salih Z. Guclu, Alessandro Morabito, Young J. Min, Andrea Ardizzoni, Shirish M. Gadgeel, Bushi Wang 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. Copyright © 2015, with permission from Elsevier Ltd.