

# Гефитиниб – терапия выбора 1-й линии немелкоклеточного рака легкого у больных с наличием мутаций в гене EGFR

Л.В.Болотина

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздрава РФ

## Резюме

С позиций современных знаний о роли мутаций определенных генов и связанной с этим эффективностью лекарственной терапии необходимо проведение генетических исследований для рационального выбора 1-й линии лечения. Применение ингибиторов тирозинкиназы у больных с наличием мутации EGFR в 1-й линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого позволяет добиться достоверного увеличения медианы до прогрессирования заболевания при меньшей токсичности проводимого лечения у грамотно отобранной когорты больных.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, мутации EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, гефитиниб.

## Gefitinib is a first-line choice for the treatment of non-small cell lung cancer in patients with EGFR gene mutations

L.V.Bolotina

## Summary

Genetic studies should be conducted to rationally choose first-line treatment in the context of current knowledge about the role of mutations of certain genes and the related efficiency of drug therapy. The use of tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutations in the first-line therapy of patients with non-small cell lung cancer can achieve a significant increase in the median time to disease progression with the less toxicity of treatment in a correctly selected cohort of patients.

**Key words:** non-small cell lung cancer, EGFR mutations, tyrosine kinase inhibitors, gefitinib.

## Сведения об авторе

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд-ния химиотерапии ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава РФ

Рак легкого на протяжении многих лет сохраняет лидирующие позиции среди злокачественных новообразований как в странах Западной Европы, США, Японии, так и в России. Так, по статистическим данным, в 2010 г. в России зарегистрировано более 57 тыс. новых случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1]. В большинстве этих стран рак легкого остается и основной причиной смерти. На протяжении многих лет основным стандартом лечения этой категории пациентов в случае генерализованного или нерезектабельного процесса оставались платиносодержащие режимы химиотерапии (ХТ) с добавлением эпопозида, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, пеметрекседа. Однако эффективность используемых режимов достигла своего плато, медиана продолжительности жизни больных не превышала одного года [2, 3].

Определение роли EGFR-зависимого сигнального пути в развитии ряда злокачественных опухолей человека, включая НМРЛ, явилось важнейшим открытием фундаментальной онкологии, которое позволило пересмотреть лечебные подходы у тщательно отобранной категории больных. Активация EGFR-зависимого сигнального пути способствует стимуляции опухолевого роста, клеточной пролиферации, усиленной выработке клетками опухоли факторов ангиогенеза, повышению способности опухоли к инвазии и метастазированию, а также подавлению апоптоза [4]. Подобные эффекты наблюдаются в опухолевых клетках, содержащих мутированный тип гена EGFR. Как результат этих открытий были созданы и изучены два таблетированных препарата (малые молекулы) – селективные обратимые ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) ростового рецептора эпидермального фактора роста – гефитиниб и эрлотиниб. В исследованиях середины 2000-х годов была показана четкая взаимосвязь наличия мутаций тирозинкиназного домена EGFR с высокой чувствительностью опухоли к ИТК [5, 6]. В частности, по данным авторов, использование гефитиниба у больных с наличием мутаций позволяло увеличить непосредственный ответ

опухоли на терапию до 81% в сравнении с 12% больных, у которых мутации не выявлялись [7]. В исследованиях последующих лет помимо влияния применения ИТК на частоту общего непосредственного ответа было продемонстрировано достоверное увеличение времени до прогрессирования (ВДП) болезни у пациентов с мутантным статусом [8, 9].

Изучение эффективности гефитиниба у больных НМРЛ началось с применения его в качестве терапии 2 или 3-й линии после неудачи предшествующих режимов ХТ. Этому были посвящены 2 рандомизированных исследования II фазы [10, 11]. В обоих этих исследованиях было продемонстрировано увеличение уровня общего ответа в группе больных, получавших гефитиниб, а также уменьшение симптомов заболевания. Эти исследования послужили основанием для регистрации препарата Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения больных распространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессирующим после применения препаратов платины и доцетаксела [12]. В последующем было проведено исследование III фазы (ISEL) по аналогичным показаниям [13]. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты без предварительной оценки молекулярно-генетических характеристик опухоли. Основной целью исследования была оценка общей выживаемости, которая, к разочарованию исследователей, оказалась одинаковой в группе больных, получавших гефитиниб, в сравнении с больными, получавшими лишь поддерживающую терапию. Причина этого может крыться в том, что популяция больных, включенных в исследование, была крайне предлечена.

С 2006 по 2008 г. были проведены 4 рандомизированных исследования, в которых оценивалась сравнительная эффективность гефитиниба и доцетаксела в качестве 2-й линии терапии [14–17]. Включение больных в эти исследования также не предполагало оценку молекулярно-генетического статуса опухоли. При этом метаанализ упомянутых исследований выявил равную эффективность ге-

фитиниба и доцетаксела в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [18].

Первые попытки изучения гефитиниба в качестве 1-й линии терапии больных НМРЛ тоже не увенчались успехом. Препарат добавляли к платиносодержащим режимам ХТ с последующим продолжением монотерапии гефитинибом до прогрессирования заболевания [19, 20]. Вновь включенные в исследование больные не проходили какой-либо отбор по молекулярно-генетическим характеристикам опухоли. Как и следовало ожидать, результаты исследования оказались негативными.

Клинические исследования, посвященные оценке эффективности монотерапии гефитинибом, а также сравнение его с терапией винорельбином в качестве 1-й линии лечения, показали лишь более благоприятный профиль токсичности ИТК. Достоверной разницы в показателях выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости зарегистрировано не было [21–23].

Лишь после того как появился ряд публикаций, показавших существенное увеличение общего ответа при лечении ИТК среди когорты больных с наличием активирующих соматических мутаций в гене EGFR, стало очевидно, что не все пациенты с распространенным НМРЛ могут иметь выигрыш от применения препаратов этой группы. Подтверждением данного положения стали несколько небольших по численности исследований, в которых гефитиниб использовался в качестве 1-й линии терапии у больных с наличием EGFR-мутаций [24–28]. Результаты этих исследований представлялись очень обнадеживающими, так как не только подтвердили хорошую переносимость гефитиниба, но и ассоциировались с увеличением уровня общего ответа, показателями безрецидивной и общей выживаемости в сравнении с возможными результатами ХТ. Изучение генетических характеристик опухоли больных, ответивших на терапию гефитинибом, позволило выделить и определить как критически значимые для достижения эффекта мутации в экзонах 19 и 21 тирозинкиназного домена гена EGFR [5, 6]. Чаще подобные мутации наблюдались у жителей Японии и Восточной Азии. Дополнительно к этому было отмечено, что частота мутаций EGFR выше у никогда не куривших, женщин и при аденокарциноме [33].

К концу 2010 г. были завершены и опубликованы результаты 4 рандомизированных исследований III фазы, в которых гефитиниб сравнивался с одним из платиносодержащих режимов, применяемых в качестве 1-й линии терапии [29–32]. Все эти исследования были проведены на азиатской популяции пациентов. В 2 из этих исследований сравнение гефитиниба производилось с комбинацией карбоплатин/паклитаксел, в 2 других пациенты получали лечение цисплатином/гемцитабином или цисплатином/доцетакселом. К сожалению, лишь в 2 из исследований включение пациентов было основано на изучении молекулярных характеристик опухоли [31, 32]. В этих 2 исследованиях основной целью была оценка безрецидивной выживаемости. Суммируя результаты всех 4 исследований с выделением когорты больных с мутированным геном EGFR, необходимо констатировать, что было отмечено достоверное увеличение как уровня объективного ответа, так и показателя безрецидивной выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости составила 9,6 мес для группы гефитиниба, в то время как в группе ХТ она была равна 6,3 мес ( $p < 0,0001$ ) [29]. Похожие данные были получены и у других авторов. Общий уровень ответа в целом во всех исследованиях приближался к 75% и был существенно выше, чем у больных, получавших платиносодержащую ХТ. В одном из этих исследований авторы вновь провели анализ корреляции между наличием мутации (делеции) в экзоне 19 и мутацией L858R экзона 21 гена EGFR с клинико-демографическими данными [31]. И действительно, эти генетические изменения чаще наблюдались у женщин (более 2/3), никогда не курящих (более 2/3) и пациентов с аденокарциномой (более 95%). Переносимость гефитиниба была существенно лучше любого из режимов ХТ. Токсические реакции и их профиль

существенно отличались в группах больных, получавших терапию гефитинибом и разные режимы ХТ. Так, у больных, получавших гефитиниб, достоверно чаще развивались сыпь (70%), диарея (46%), а также пневмониты (от 2,6 до 5% в разных исследованиях). Крайне редко регистрировалась дисфункция печени, проявлявшаяся бессимптомной гипертрансаминаземией. Для группы пациентов, получавших ХТ, вне зависимости от режима достоверно чаще регистрировались слабость (46%), тошнота (51%) и миелосупрессия (84%). Помимо этого отмечались нейротоксичность, склонность к запорам и потеря волос. Необходимо отметить, что качество жизни больных, получавших гефитиниб, улучшалось в процессе лечения, и регрессия легочных симптомов у них наступала очень быстро. Однако это было характерно лишь для больных с мутированным типом EGFR. В противовес этому у больных с диким типом качество жизни в процессе терапии гефитинибом было хуже в сравнении с больными, получавшими ХТ [34].

Ни в одном из указанных исследований не было получено увеличение показателя общей выживаемости. Это авторы в первую очередь связывают с тем, что больные, получавшие первоначально ХТ, в последующем при прогрессировании переводились на терапию гефитинибом (cross-over). Так, в исследовании IPASS число таких больных из группы ХТ составило 51%, а в исследовании NEJ002 эта цифра была равна 95%, причем 56% пациентов ответили на терапию гефитинибом. Для больных с диким типом гена EGFR были зарегистрированы лучшие результаты в группе, получающей цитостатическую терапию. Так, в исследовании Т.Мок и соавт. при диком типе EGFR показатель медианы безрецидивной выживаемости при назначении ХТ составил 5,5 мес в сравнении с 1,6 мес у больных, получавших гефитиниб ( $p < 0,0001$ ).

Помимо гефитиниба для клинического применения доступен другой ИТК – эрлотиниб. Этот препарат также был изучен в исследованиях, посвященных лечению больных распространенным НМРЛ. Несмотря на принципиальную идентичность в механизме действия и точке приложения обоих препаратов, результаты доступных исследований демонстрируют некоторые различия. Так, в исследовании BR.21 погрупповой анализ не выявил корреляции статуса экспрессии EGFR (метод иммуногистохимии) и показателя выживаемости при терапии эрлотинибом в сравнении с плацебо у ранее леченных больных НМРЛ (отношение рисков – ОР 0,7 и 0,9 соответственно для имевших экспрессию и не имевших) [35].

На сегодняшний день не существует проспективных исследований, сравнивавших эффективность гефитиниба и эрлотиниба, однако доступны данные ретроспективного анализа эффективности и токсичности 2 ИТК, проведенного на японской популяции пациентов с распространенным НМРЛ или рецидивом заболевания [36]. Среди всех 142 больных, включенных в исследование, у 1/2 были выявлены мутации в экзоне 19 или 21 EGFR. У 83% больных гистологический тип опухоли был представлен аденокарциномой. И в этом исследовании была прослежена четкая взаимосвязь между наличием мутации и такими клинико-демографическими данными, как женский пол ( $p = 0,011$ ), аденокарцинома ( $p = 0,022$ ) и отсутствие курения в анамнезе ( $p = 0,004$ ). При анализе всей популяции пролеченных больных оказалось, что медиана ВДП была выше в группе больных с мутированным типом EGFR независимо от вида ИТК в сравнении с пациентами с диким типом (8,2 мес vs 2,0 мес). Авторы отдельно проанализировали результаты лечения среди пациентов с диким типом EGFR. Объективный ответ составил 30% vs 7% для гефитиниба (250 мг/сут) и эрлотиниба (150 мг/сут), а медиана ВДП – 2,4 мес и 2,0 мес соответственно. При сравнительном анализе разницы в медиане ВДП зарегистрировано не было (ОР 1,116). Относительно профиля токсичности была отмечена разница в вариантах токсических реакций. Так, в случае назначения эрлотиниба чаще развивались сыпь, стоматит, запоры и анорексия. Для терапии гефитинибом более характерны были диарея и

изменения ногтей. Несколько чаще в этой группе наблюдались печеночная дисфункция и интерстициальные легочные реакции, но они не достигли статистической значимости. В группе терапии эрлотинибом была отмечена тенденция к более частой редукции дозы препарата вследствие токсичности. Одним из объяснений этого феномена авторы предлагают мысль о том, что эрлотиниб применялся в максимально разрешенной дозе, а gefitinib использовался в стандартной дозе, составляющей приблизительно 1/3 от максимально переносимой. Развитие более частой дисфункции печени на фоне терапии gefitinibом авторы связывают с наличием генетического полиморфизма, связанного с изменениями цитохрома P-450, что было показано в исследованиях последних лет [37, 38], или возможными аллергическими реакциями на применение препарата. В целом авторы делают вывод о том, что оба препарата в использованных дозах имеют практически одинаковую эффективность у пациентов с диким типом EGFR при НМРЛ.

Как уже упоминалось, ни в одном из рандомизированных исследований не было получено увеличение общей продолжительности жизни. В этом аспекте нельзя не упомянуть об исследовании, проведенном японскими авторами, в котором ретроспективно оценивалась эффективность gefitiniba при рецидиве заболевания после проведенного радикального хирургического вмешательства [39]. Одна группа больных (113 человек) получала gefitinib в стандартной дозе, группой сравнения являлись пациенты (191 пациент), получившие по поводу рецидива любой другой вид терапии за исключением gefitiniba (лучевую терапию, хирургическое удаление метастазов, ХТ или поддерживающую терапию). При оценке общей выживаемости авторами было зарегистрировано ее достоверное увеличение в исследуемой группе. Так, медиана общей выживаемости в группе gefitiniba и группе сравнения составила 62,6 мес vs 40,9 мес соответственно ( $p=0,015$ ). При дополнительном анализе клинико-демографических данных было показано, что женщины, получавшие терапию gefitinibом, жили дольше, чем женщины из контрольной группы (медиана продолжительности жизни 78,3 мес vs 42,4 мес,  $p=0,03$ ). Аналогичный результат был зарегистрирован для никогда не куривших (медиана продолжительности жизни 78,3 мес vs 42,4 мес,  $p=0,01$ ), а также для больных с мутированным EGFR (медиана продолжительности жизни 63,4 мес vs 42,4 мес,  $p=0,02$ ). В противоположность этому не было зарегистрировано различий в показателях общей выживаемости среди мужчин, курящих пациентов или при отсутствии мутации EGFR. Основным выводом проведенного исследования стало положение о достоверном увеличении общей выживаемости больных, получавших терапию gefitinibом, в сравнении с любым другим видом лечения, при рецидиве НМРЛ при наличии мутации EGFR (ОР 0,38). При мультивариантном анализе было показано, что само по себе наличие мутации EGFR не является независимым прогностическим фактором течения заболевания, а является предиктором эффективности терапии gefitinibом.

Предпринимались попытки оценить эффективность gefitiniba в качестве адьювантной терапии. Одним из первых было исследование BR.19, в которое включались больные с IB–IIIA стадиями НМРЛ после радикального выполненного хирургического вмешательства [40]. В послеоперационном периоде исследуемая группа получала 250 мг gefitiniba ежедневно в течение 2 лет. В группе сравнения больные на протяжении того же времени получали плацебо. Основной целью была оценка общей выживаемости. Однако набор больных был досрочно завершен после опубликования негативных результатов применения gefitiniba у больных с распространенным и метастатическим процессом. К моменту опубликования результатов лечения уже включенных пациентов медиана наблюдения за ними составила 4,7 года, а медиана времени лечения – 4,8 мес. Авторами не было зарегистрировано различия в показателях общей выживаемости (ОР 1,24)

и выживаемости без прогрессирования (ОР 1,22), даже с некоторой негативной тенденцией в исследуемой группе. Более того, не было получено никакого выигрыша даже среди больных с мутацией EGFR. В связи с полученными результатами gefitinib был исключен для дальнейшего изучения в адьювантном режиме.

Попытка проведения поддерживающей терапии gefitinibом в дозе 500 мг/сут в сравнении с плацебо у больных после завершения химиолучевой терапии с последующей консолидацией доцетакселом при неоперабельных IIIA и IIIB стадиях НМРЛ также оказалась неудачной [41]. Основной целью исследования, проведенного K.Kelly и соавт., была оценка общей выживаемости. И это исследование было закрыто досрочно по тем же причинам. Изучение результатов после медианы наблюдения 27 мес показало, что больные, получавшие gefitinib, имели худший показатель общей продолжительности жизни (медиана 23 мес vs 35 мес). Проведенное исследование послужило поводом для отказа от назначения gefitiniba в качестве поддерживающей терапии после достижения максимальной циторедукции на фоне химиолучевой терапии.

Возможности использования gefitiniba у пожилых больных были оценены в 2 исследованиях. В первом из них терапия gefitinibом у пожилых больных (старше 70 лет) и пациентов в плохом общем состоянии сравнивалась с монотерапией винорельбином в качестве 1-й линии лечения [42]. Основной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования. Оказалось, что различий в данном показателе зарегистрировано не было (2,7 мес vs 2,9 мес, ОР 1,19,  $p=0,310$ ). Показатели общей выживаемости и общего ответа также не имели статистической разницы и составили 5,9 мес vs 8,0 мес (ОР 0,98) и 3,1% vs 5,1% соответственно. Однако gefitinib продемонстрировал меньшую токсичность. Такие негативные результаты авторы объяснили в первую очередь тем, что большинство больных, включенных в исследование, были мужчины, курильщики, а гистологическая форма НМРЛ была представлена плоскоклеточным раком.

Второе исследование, проведенное Goss и соавт., имело основной целью сравнить безрецидивную выживаемость у больных с плохим общим состоянием (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG>2), которым проводилась терапия gefitinibом или симптоматическая терапия [43]. Несмотря на то что различия оказались статистически недостоверными, была отмечена тенденция к увеличению ВДП заболевания (ОР 0,82,  $p=0,217$ ), общей продолжительности жизни (ОР 0,84,  $p=0,272$ ) и частоты общего ответа (6% vs 1%) среди пациентов, получавших терапию gefitinibом.

По прошествии нескольких лет после неудачных попыток расширить показания для применения gefitiniba при НМРЛ в настоящее время с позиций знаний о значимости мутаций в экзонах 19 и 21 гена EGFR для эффективности терапии ИТК проводятся несколько разноплановых исследований III/IV фазы.

Вновь предпринимаются шаги к выявлению показаний для проведения поддерживающей терапии gefitinibом у больных местно-распространенным и метастатическим НМРЛ, получивших 4 курса платиносодержащей ХТ без прогрессирования заболевания (INFORM trial). В группе сравнения пациенты получают плацебо. Основной целью исследования является оценка выживаемости без прогрессирования. Кроме того, будут оценены общая продолжительность жизни, общий ответ на лечение, качество жизни и профиль токсических реакций.

Другое рандомизированное исследование III фазы, включающее японскую популяцию пациентов, имеет аналогичный дизайн, но иные конечные цели. Основной задачей авторы ставят оценку общей выживаемости пролеченных больных, а вторичными целями исследования являются показатели выживаемости без прогрессирования и профиль безопасности терапии (NCT00144066).

В исследовании IV фазы планируется оценить эффективность и безопасность терапии gefitinibом в качестве 1-й линии терапии у европейцев с наличием мутации



в гене EGFR (NCT01203917). Основной целью является оценка непосредственного ответа. Дополнительно к этому будет оценена токсичность проводимого лечения и показатель общей продолжительности жизни.

В рандомизированном исследовании III фазы NCT01066195 будет проведена сравнительная оценка эффективности терапии гефитинибом или пеметрекседом, назначаемых в качестве 2-й линии терапии после платиносодержащих режимов ХТ у некурящих пациентов с аденокарциномой. Основными целями исследования являются оценка выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, уровня объективного ответа и профиля токсических реакций.

Авторы еще одного исследования, в которое включаются больные из Восточной Азии, некурящие, с местно-распространенным или метастатическим неплоскоклеточным раком легкого, будут проводить сравнительную оценку эффективности 6 курсов ХТ 1-й линии комбинацией цисплатина и пеметрекседа с последующими 6 курсами гефитиниба и монотерапии гефитинибом (NCT01017874). В первую очередь будет оценена выживаемость без прогрессирования, а также общая выживаемость, ответ опухоли на лечение, время до прогрессирования, длительность полученного ответа и показатели качества жизни. Завершение исследования ожидается в 2013 г.

Последнее из клинических исследований, проводящихся в настоящее время, посвящено оценке возможности профилактики метастатического поражения головного мозга. В этом многоцентровом рандомизированном исследовании одной группе больных с распространенным НМРЛ, ответившим на 1 или 2-ю линию терапии ИТК, проводят облучение головного мозга (25 Гр за 10 фракций). Лекарственная терапия продолжается до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. В группе сравнения проводится только терапия ИТК (NCT00955695). В это исследование включаются некурящие больные с аденокарциномой и наличием мутаций в экзоне 19 или 21 гена EGFR.

Исследование NCT00173524 посвящено изучению фармакоэкономических аспектов 1-й линии терапии гефитинибом в сравнении с платиносодержащими режимами ХТ у больных с IIIB–IV стадией НМРЛ.

Возможно, результаты текущих исследований позволят расширить область применения гефитиниба, как и в целом ИТК, в терапии НМРЛ.

Таким образом, на примере гефитиниба можно отчетливо увидеть сложности вхождения в клиническую практику препаратов направленной терапии, когда эффективность разработанного средства находится в прямой зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Становится очевидной роль грамотно проведенного исследования для определения предикторных факторов ответа на терапию и разработки критериев отбора целевой популяции пациентов.

Гефитиниб стал первым таргетным препаратом для лечения НМРЛ, несмотря на то что начало его активного использования в клинической практике было отложено

на несколько лет. На протяжении этих лет было отчетливо продемонстрировано, что наличие соматических мутаций в киназном домене рецептора EGFR строго коррелирует с эффективностью ИТК у больных распространенным НМРЛ. Также проведенные исследования показали, что наличие таких клинико-демографических факторов, как женский пол, отсутствие курения в анамнезе, гистологический вариант опухоли, представленный аденокарциномой, и азиатская раса являются потенциальными предсказательными факторами эффективности ИТК.

Полученные в рандомизированных исследованиях данные привели к тому, что гефитиниб был зарегистрирован для лечения местно-распространенного или метастатического НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR для 1-й линии лечения. Назначение гефитиниба должно рассматриваться для этих больных в первую очередь в качестве терапии 1-й линии. Применение гефитиниба у грамотно отобранной категории больных приводит к увеличению показателя безрецидивной выживаемости, более высокому уровню объективного ответа, имеет лучший профиль токсичности и приводит к улучшению качества жизни в сравнении со стандартными платиносодержащими режимами ХТ. Несмотря на то что ИТК остаются активными и в последующих линиях терапии, неназначение их на старте лечения сопряжено с высоким риском того, что пациенты в случае быстрой прогрессии заболевания на фоне ХТ и ухудшения общего состояния могут никогда не получить потенциально активный препарат. Рядом авторов высказывается мнение о возможности использования ИТК в случае, если по каким-либо причинам определение статуса EGFR невозможно. Они объясняют это тем, что около 60% некурящих больных с аденокарциномой будут иметь мутации EGFR. Однако применение такой стратегии должно быть связано с пониманием того, что как минимум у 40% некурящих с аденокарциномой мутации в гене будут отсутствовать, таким образом, больные не будут иметь выигрывать от назначения гефитиниба. Более того, использование такого подхода у неазиатской популяции пациентов вызывает еще больше сомнений, так как исследования, проведенные в Северной Америке, показали значимо более низкую частоту мутаций EGFR среди американцев (около 10–20%), особенно среди афроамериканских пациентов (около 2%) [44].

Остается открытым вопрос: что же делать в случае прогрессии заболевания на фоне терапии гефитинибом?

Вероятнее всего, ответ на этот вопрос удастся получить после завершения проводимого в настоящее время исследования NCT01544179. В этом исследовании будет оценена стратегия продолжения терапии гефитинибом после прогрессии с добавлением ХТ.

Подводя итог изложенному, можно заключить, что персонализированный подход к лечению больных НМРЛ в наши дни является объективной реальностью. Больным с мутациями EGFR следует назначать ИТК, а больным с транслокацией ALK – кризотиниб уже в 1-й линии терапии.

## Литература

1. Давыдов МН, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ 2010 г. 2012.
2. Shiller JH, Harrington D et al. Comparison of four chemotherapy regimen for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
3. Obe Y, Ohashi Y et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317–23.
4. Salomon DS, Brandt R et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 9: 183–232.
5. Lynch TJ, Bell DW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
6. Paez JG, Janne PA et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
7. Toyooka S, Takano T et al. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 303–8.
8. Morita S, Okamoto I et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small-cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4493–8.
9. Mok T, Wu YL et al. Phase III randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 8): LB.
10. Fukuoka M, Yano S et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–46.



11. Kris MG, Natale RB et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–58.
12. Coben MN, Williams GA et al. United States Food and Drug Administration drug approval summary: gefitinib (ZD 1839, Iressa) tablets. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1212–8.
13. Thatcher N, Chng A et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicenter study (ISEL). *Lancet* 2005; 366: 1527–37.
14. Cufer T, Vrdoljak E et al. Phase II, open-label, randomized study of single-agent gefitinib (Iressa) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 401–9.
15. Lee D, Kim S et al. A randomized open-label study of gefitinib versus docetaxel in patients with advanced/metastatic non-small-cell lung cancer who have previously received platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.) Abstr. 8025.
16. Maruyama R, Nishiwaki Y et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese of gefitinib versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4244–52.
17. Kim ES, Hirsch V et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–18.
18. Shepberd FA, Douillard J et al. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis from four clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl.) Abstr. 8011.
19. Giaccone G, Herbst RS et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777–84.
20. Herbst RS, Giaccone G et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785–94.
21. Reck M, Buchholz E et al. Gefitinib monotherapy in chemotherapy-naïve patients with inoperable stage III/IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 406–11.
22. Nibo S, Kubota K et al. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 64–9.
23. Crino L, Cappuzzo F et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4253–60.
24. Asabina H, Yamazaki K et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006; 95: 998–1004.
25. Inoue A, Suzuki T et al. Prospective phase II study of gefitinib for in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–6.
26. Sutani A, Nagai Y et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 2006; 95: 1483–9.
27. Namura K, Okamoto I. Multicenter prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98: 907–14.
28. Sequist LV, Martins RG et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–9. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3472.
29. Mok T, Wu YL et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
30. Lee JS, Park K et al. Presented at World Conference on Lung Cancer. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. 2009. Abstr. PRS4.
31. Mitsudomi T, Morita S et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
32. Maemondo M, Inoue A et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
33. Rosell R, Moran T et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–67.
34. Ku GY, Haaland BA et al. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74: 469–73.
35. Shepberd FA, Rodrigues Pereira J et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.
36. Yoshida T, Yamada K et al. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 349.
37. Takeda M, Okamoto I et al. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity. *J Clin Oncol* 2010; 28: e273–4.
38. Kijima T, Shimizu T et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity. *J Clin Oncol* 2011; 29: e588–90.
39. Katayama T, Matsuo K et al. Effect of gefitinib on the survival of patients with recurrence of lung adenocarcinoma after surgery: A retrospective case-matching cohort study. *Surgical Oncology* 2010; 19: e144–9.
40. Goss GD, Lorimer I et al. A phase III randomized, double-blind, placebo controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 18). Abstr. no. LBA7005.
41. Kelly K, Chansky K et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 2450–6.
42. Crino L, Cappuzzo F et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (26): 4253–60.
43. Goss D, Ferry D et al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *J Clin Oncol* 2009; 27 (13): 2253–60.
44. Leidner RS, Fu P et al. Genetic abnormalities of the EGFR pathway in African American Patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5620–6.