

*К.К. Лактионов^{1,2}, Д.И. Юдин¹, Ю.Н. Маевская³, Л.Ю. Владимирова⁴, Д.Т. Маринов¹,
М.С. Ардзинба¹, А.Г. Абдуллаев³, И.Л. Попова⁴*

Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Мутация гена EGFR встречается у 15% больных НМРЛ. Опухоли с таким молекулярно-генетическим профилем характеризуются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR. Однако у большинства EGFRm+ больных через 9–13 мес. развивается резистентность к терапии ИТК 1–2 поколения. В своем исследовании в качестве возможного способа преодоления вторичной резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения мы рассмотрели интегрированный режим совместного применения химиотерапии и таргетной терапии. В исследование включались пациенты с III/IV стадиями НМРЛ и наличием активирующей мутации гена EGFR (n=57). После 2 мес. таргетной терапии гефитинибом 250 мг ежедневно следовал 2-недельный перерыв в лечении с последующим проведением 3-х курсов интегрированной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC5 и с возвращением к таргетной терапии с 135-го дня до прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, завершивших химиотерапевтический этап составила 20,0 мес. (16,0–23,9 мес., ДИ 95%), годовичная ВБП — 79,6%, двухгодичная ВБП — 38,9%. Метастазы в головной мозг среди пациентов с зафиксированным прогрессированием болезни были выявлены у 12 человек (28,6%). Полученные данные подтверждают перспективность использования интегрированной химиотерапии с ИТК в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения.

Ключевые слова: НМРЛ, EGFR, интегрированная химиотерапия, ингибиторы тирозинкиназы, резистентность

Введение

Рак легкого занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований, выявляемых в России, как по распространенности, так и по смертности. В 2018 г. в России зарегистрировано 55 717 новых случаев. С летальностью 49,0% на первом году с момента установления диагноза [1]. В связи с выраженной гетерогенностью опухолей легкого в настоящее время молекулярно-генетическое тестирование опухоли при немелкоклеточном раке легкого является обязательным этапом диагностики. Мутации гена EGFR встречаются у 15% больных с НМРЛ, как правило, среди некурящих людей. Опухоли с такими мутациями характеризуются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR [2]. К сожалению, у подавляющего большинства больных, получающих ИТК 1-2 поколения, в сроки от 9 до 13 мес. развивается лекарственная резистентность к терапии, следствием чего является прогрессирование заболевания. Секвенирование резистентной опухоли выявило основные механизмы ее развития. Это активация других сигнальных путей, которые замещают сигнальную функцию EGFR (к ним относится амплификация MET и HER2), фенотипическая трансформация аденокарциномы в мелкоклеточный рак, а также рост клона с наличием мутации T790M в 20 экзоне EGFR, которая нарушает связывание рецептора с ингибиторами 1-2 поколений. Кроме того, у 20-30% пациентов с мутациями в гене EGFR опухоль не отвечает на терапию ИТК в связи с первичной резистентностью [3, 4]. Учитывая большое разнообразие механизмов формирования устойчивости опухоли к ИТК до настоящего времени не выработана оптимальная стратегия, направленная на преодоление этой резистентности.

Опухолевые клетки с приобретенной устойчивостью к ИТК 1-го поколения, обусловленной наличием мутации T790M потенциально чувствительны к ИТК 3-го поколения (осимертиниб). Кроме того, согласно данным исследования FLAURA осимертиниб показал свое преимущество перед ИТК 1-го поколения в первой линии терапии у EGFRm+ пациентов с распространенным НМРЛ (медиана ВВП 18,9 мес против 10,2 мес) [5]. В рутинной практике назначение осимертиниба в качестве первой линии терапии является одним из вариантов лечения. Однако это не исключает необходимость поиска альтернативных подходов к преодолению резистентности к ИТК 1-2 поколения. В основе приобретенной лекарственной устойчивости лежит внутриопухолевая гетерогенность, приводящая к неполному ответу на таргетную терапию, к росту устойчивых к терапии клонов опухолевых клеток и, как следствие, раннему прогрессированию заболевания [6]. В этой связи, представляется интересным комбинированное использование таргетной терапии и химиотерапии в 1 линии лечения НМРЛ у пациентов с EGFRm+.

Комбинированное применение ИТК и химиотерапии: режим имеет значение

Целый ряд исследований был посвящен комбинированному использованию таргетной и химиотерапии в 1-й линии лечения диссеминированного НМРЛ. Однако остается открытым вопрос способа комбинации ИТК и цитостатиков. Так, комбинация таргетной терапии и химиотерапии при параллельном их применении показала противоречивые результаты по данным литературы как на доклиническом этапе, так и в клинических испытаниях. Мета-анализ, включавший рандомизированные исследования II фазы, показал, что комбинация эрлотиниба плюс карбоплатин/паклитаксел не имела статистически значимого увеличения ОВ и ВВП и показала клинически значимое увеличение токсичности [7]. Однако подобный эффект может быть объяснен тем, что в доклинических исследованиях было обнаружено, что торможение G1 фазы клеточного цикла, обусловленное воздействием ИТК, может препятствовать реализации цикл-зависимой токсичности химиопрепаратов, тем самым снижая цитотоксический эффект химиотерапии при одновременном ее применении [8, 9].

Негативные результаты были получены и в рандомизированных исследованиях III фазы (TRIBUTE, TALENT, INTACT-1, INTACT-2), в которых оценивали режим параллельного применения платинового дуплета и эрлотиниба или gefitiniba по сравнению с химиотерапией. Исследования были проведены на популяции па-

циентов без учета мутационного статуса. Однако, подгрупповой анализ показал улучшение ВВП и/или ОВ у некурящих пациентов или у пациентов с аденокарциномой, что чаще всего ассоциируется с активирующей мутацией в гене EGFR [10-12]. Впоследствии, в рандомизированном исследовании II фазы CALGB 30406 было подтверждено, что пациенты с мутацией в гене EGFR, которые получали эрлотиниб совместно с платиновым дуплетом имели лучшие результаты как в ВВП (медиана 17,2 мес. против 14,1 мес.), так и в ОВ (медиана 38,1 мес. против 31,3 мес.) по сравнению с пациентами, получавшими эрлотиниб в монорежиме. Однако необходимо отметить, что в группе комбинированного параллельного применения ИТК и химиотерапии частота гематологической (49% и 2%) и негематологической (52% и 24%) токсичностей была выше, чем в группе монотерапии эрлотинибом [13].

Полученные данные обуславливают необходимость пересмотра режима совместного применения ИТК и химиотерапии в сторону интегрированного режима, что может позволить улучшить эффективность лечения EGFRm+ пациентов, минимизируя серьезные нежелательные явления.

Интегрированный режим применения ИТК и химиотерапии был изучен в рамках двух рандомизированных исследованиях FASTACT (FASTACT-1 и FASTACT-2). В эти исследования были включены пациенты с диссеминированным НМРЛ, вне зависимости от мутационного статуса. Результаты FASTACT-1 показали, что пациенты в группе интегрированного режима применения эрлотиниба 150 мг с 15 по 28 день и химиотерапии (гемцитабин+диплатин 1 и 8 дни) была достоверно выше ВВП, в то время как различия в ОВ были статистически недостоверны. А подгрупповой анализ FASTACT-2 показал, что ВВП и ОВ достоверно выше в группе пациентов с EGFRm+, получавших лечение в интегрированном режиме, по сравнению с пациентами только на эрлотинибе (медиана ВВП 16,8 vs 6,9 мес.; медиана ОВ 31,4 vs 20,6 мес.) [14].

В 2015 г. появились результаты японского исследования 2 фазы о преодолении гетерогенности и реализации потенциальной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы 1-го поколения (gefitinib, erlotinib) с помощью интеграции платиносодержащей химиотерапии в таргетную терапию 1-ой линии. Дизайн исследования предполагал прием 2 курсов gefitiniba (250 мг per os) (1-56 день), 2 недельный перерыв, проведение 3-х курсов химиотерапии по схеме доцетаксел 60 мг/м²+диплатин 80 мг/м² с интервалом в 21 день (71, 92 и 113 день) и последующее возвращение к gefitinibu через 3 недели (134 день) с продолжением лечения до

прогрессирования болезни. 34 пациента были включены в исследование. Из 33 начавших лечение 12 (36,4%) преодолели 2 летний безрецидивный срок. На 2015 г. авторы сообщили о 1,2,3 и 5-летней безрецидивной выживаемости 67,0%, 40,2%, 36,9% и 22,0% соответственно. Общая 1,2,3 и 5-летняя выживаемость составила 90,6%, 71,9%, 64,8% и 36,5% соответственно. Медиана общей выживаемости — 48 мес. Выживаемость без прогрессирования составила 19,5 мес. Данный режим лечения также продемонстрировал и приемлемый профиль токсичности [15]. Полученные данные послужили основанием для формирования нашего исследования.

Материалы и методы

В период с мая 2016 г. по май 2018 г. в исследование, проводившееся на базе НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России г. Ростов-на-Дону были включены 57 пациентов с диссеминированным (III/IV стадия) НМРЛ, с подтвержденной активирующей мутацией гена EGFR в 19 или 21 экзоне. Всем пациентам предполагалось начать таргетную терапию гефитинибом в дозе 250 мг ежедневно (1-56-й день). Через 2 курса таргетной терапии всем пациентам после 2-недельного перерыва (57-70-й день) планировалось провести 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175мг/м²+ карбоплатин AUC5 (71-113-й день) с последующим возобновлением таргетной терапии с 135-го дня до прогрессирования заболевания. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В качестве первичной конечной точки использована ВБП (время от начала лечения до прогрессирования заболевания). На данный момент зарегистрировано 74,1% событий ВБП, что

позволяет провести его основной анализ. Минимальное время наблюдения — 22,1 мес. Медиана протслеженности составила 36,9 мес.

Из 57 пациентов, включенных в исследование, химиотерапевтический этап завершили 54 человека. У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне таргетной терапии. Таким образом, первичная резистентность наблюдалась у 5,3 % пациентов. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в табл. 1.

Среди 57 пациентов женщины составили 71,9% (41 человек), мужчины — 28,1% (16 человек), медиана возраста 61 год, функциональный статус ≤1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) у 56 человек (98,2%). У одного пациента с метастатическим поражением головного мозга статус ECOG на момент включения в исследование был 2. Активирующая мутация в 19 экзоне была выявлена у 66,7% пациентов и у 33,3% — в 21 экзоне.

После двух курсов таргетной терапии при контрольном обследовании у 54,3% (31 человек) пациентов был достигнут объективный ответ, у 5,3% (3 человека) — прогрессирование заболевания, у 40,4% (23 человека) — стабилизация. При оценке эффекта по завершении химиотерапевтического этапа у 2 пациентов из 54 (3,7%) был отмечен рост контрольных очагов, с восстановлением эффекта (частичный ответ) после возобновления таргетной терапии. В дальнейшем при оценке эффекта у этих 2-х пациентов ВБП составила 9,5 мес. и 20,6 мес. У остальных 52 пациентов (96,3%) после завершения химиотерапевтического этапа сохранялся эффект, полученный на таргетной терапии. У 4 пациентов (7,4%) в связи с возникновением НЯ 2-3 степени количество проведенных курсов химиотерапии было сокращено до двух (табл. 2). Таргетная терапия была возобновлена у всех 54 пациентов. В связи с тем, что после окончания химиотерапевтического этапа дальнейшее лечение пациенты получали по месту жительства, у 8 пациентов была произведена смена ИТК (2 человека получали эрлотиниб, 6 — афатиниб).



Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты по ВБП и по ОВ на всю группу пациентов, включенных в исследование (группа 1, n=57), представлены на рис. 2 и 3 соответственно. Анализ проведен в июне 2020 г. Медиана ВБП составила 19,0 мес. (14,9 — 23,1 мес., ДИ 95%) Одногодичная ВБП составила 75,4%, двухгодичная ВБП — 36,8% (рис. 2). Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная ОВ — 91,2%, двухгодичная ОВ — 80,7% (рис. 3).

При дополнительном анализе группы пациентов, завершивших химиотерапевтический этап лечения (группа 2, n=54), получены следующие данные: медиана ВБП составила 20,0 мес. (16,0 — 23,9 мес., ДИ 95%), одногодичная ВБП — 79,6%, двухгодичная ВБП — 38,9% (рис. 4). Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная ОВ — 94,4%, двухгодичная ОВ — 85,2% (рис. 5).

Не было выявлено достоверных различий в показателях ВБП в зависимости от экзона, в котором локализовалась мутация.

Вероятнее всего, это обусловлено малым объемом выборки. Однако медиана ВБП у пациентов 2 группы (завершивших химиотерапевтический этап лечения) с делецией в 19 экзоне — 20,6 мес. (16,8 — 24,4 мес., ДИ 95%), с мутацией в 21 экзоне — 17,9 мес. (11,4 — 24,4 мес., ДИ 95%), что в целом отражает прогностическую тенденцию в отношении этих мутаций.

Из 42 пациентов, прошедших все этапы лечения, у которых было зафиксировано прогрессирование заболевания, у 12 человек были отмечены метастазы в головной мозг (28,6%), у 28 — прогрессирование с внутригрудной локализацией (66,6%), у 1 — метастазы в печень (2,4%), у 1 — метастазы в кости (2,4%).

Молекулярно-генетическое тестирование на мутацию Т790М было проведено у 31 пациента из 42. Мутация выявлена у 16 пациентов из 31 (51,6 %).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Пациенты, включенные в исследование n= 57	Пациенты, завершившие химиотерапевтический этап, n=54
Пол -мужчины -женщины	16 (28,1%) 41 (71,9%)	13 (24,1%) 41 (75,9%)
Возраст, медиана	61 год	61 год
ЕСОГ -0 -1 -2	4 (7,0%) 52 (91,2%) 1 (1,8%)	4 (7,4%) 50 (92,6%)
Гистологический тип Аденокарцинома	57 (100%)	54(100%)
Вид мутации EGFR -делеция в 19 экзоне -мутация в 21 экзоне	38 (66,7%) 19 (33,3%)	36 (66,7%) 18 (33,3%)
Метастазы в головном мозге: -да -нет	5(8,7%) 52(91,3%)	3 (5,6%) 51 (94,4%)

Таблица 2. Нежелательные явления, потребовавшие уменьшения числа курсов интегрированной химиотерапии

Нежелательное явление	Степень ≤ 2	Степень 3-4
Гематологическая токсичность	-	1 (1,85%)
Судорожный припадок	1 (1,85%)	-
Суставно-мышечный синдром	1 (1,85%)	-
Периферическая нейротоксичность	1 (1,85%)	-

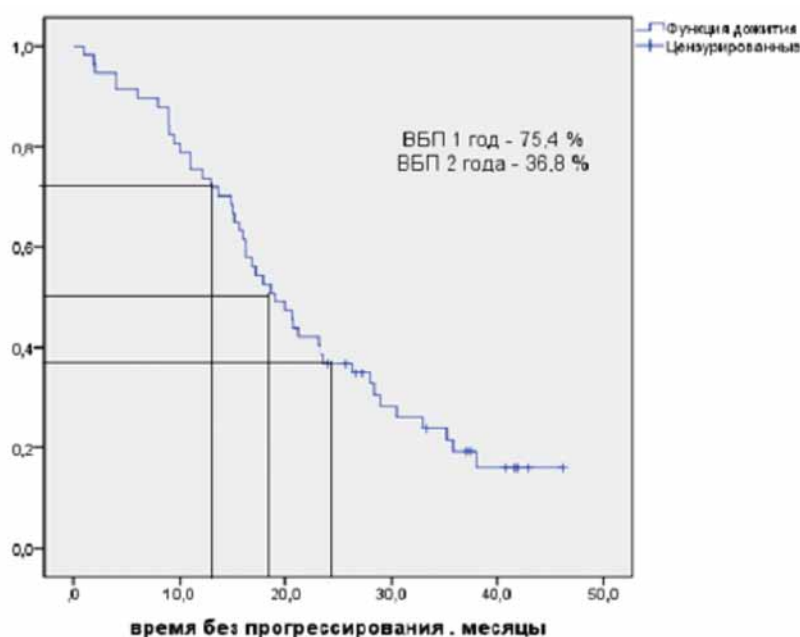


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов, включенных в исследование (группа 1, n= 57)

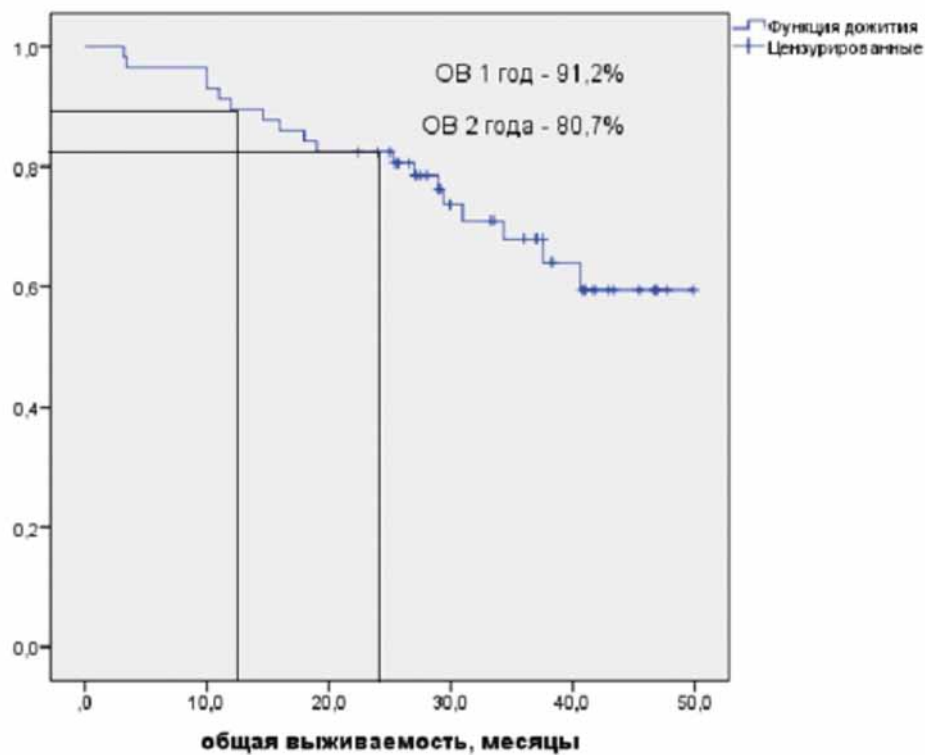


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование (группа 1, n= 57)

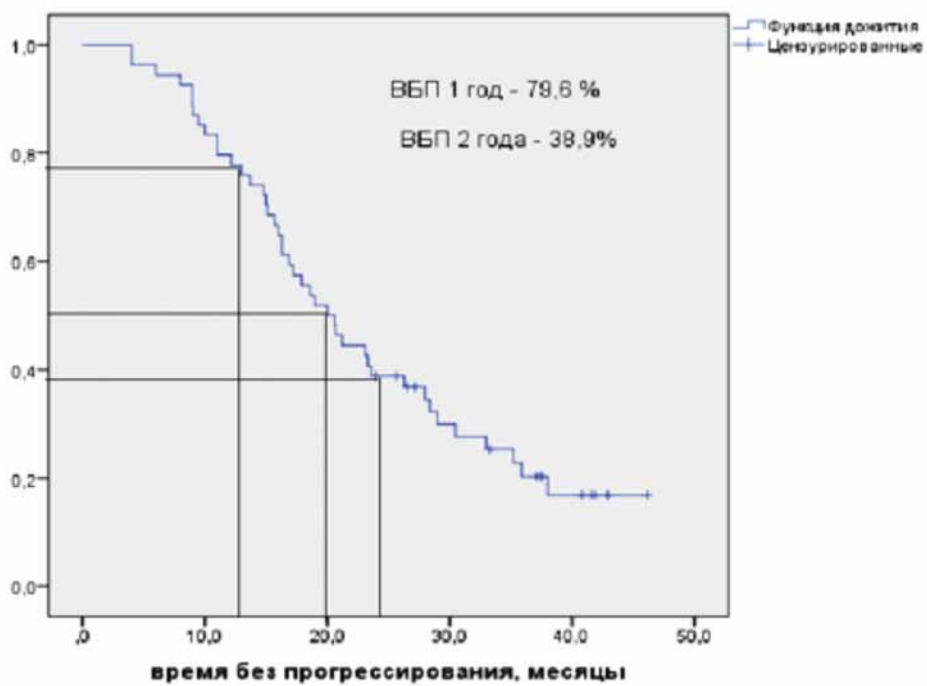


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2, n= 54)

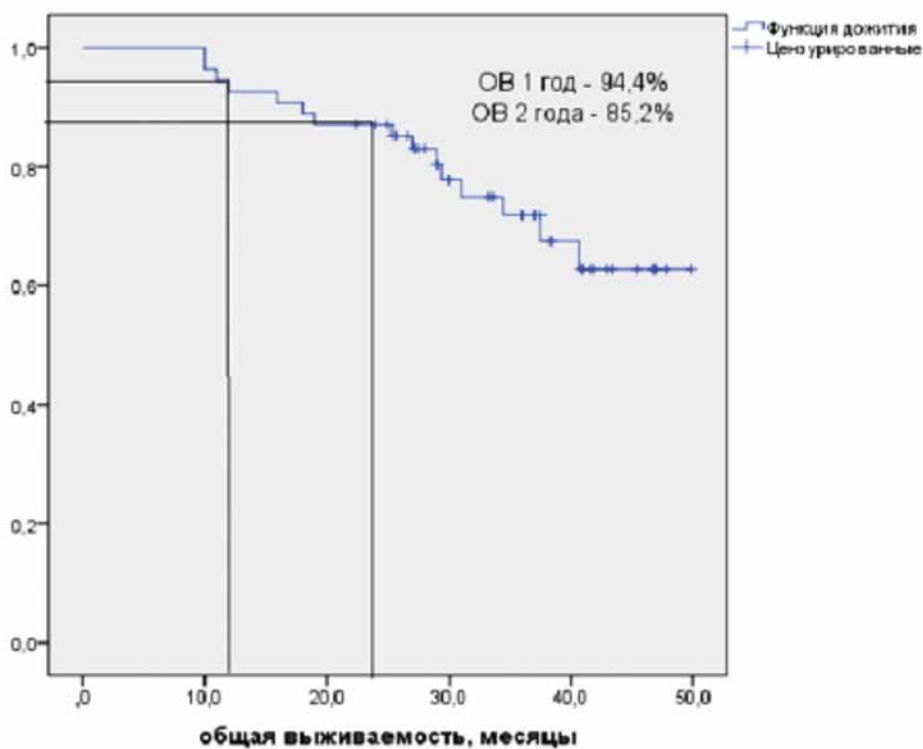


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2, n= 54)

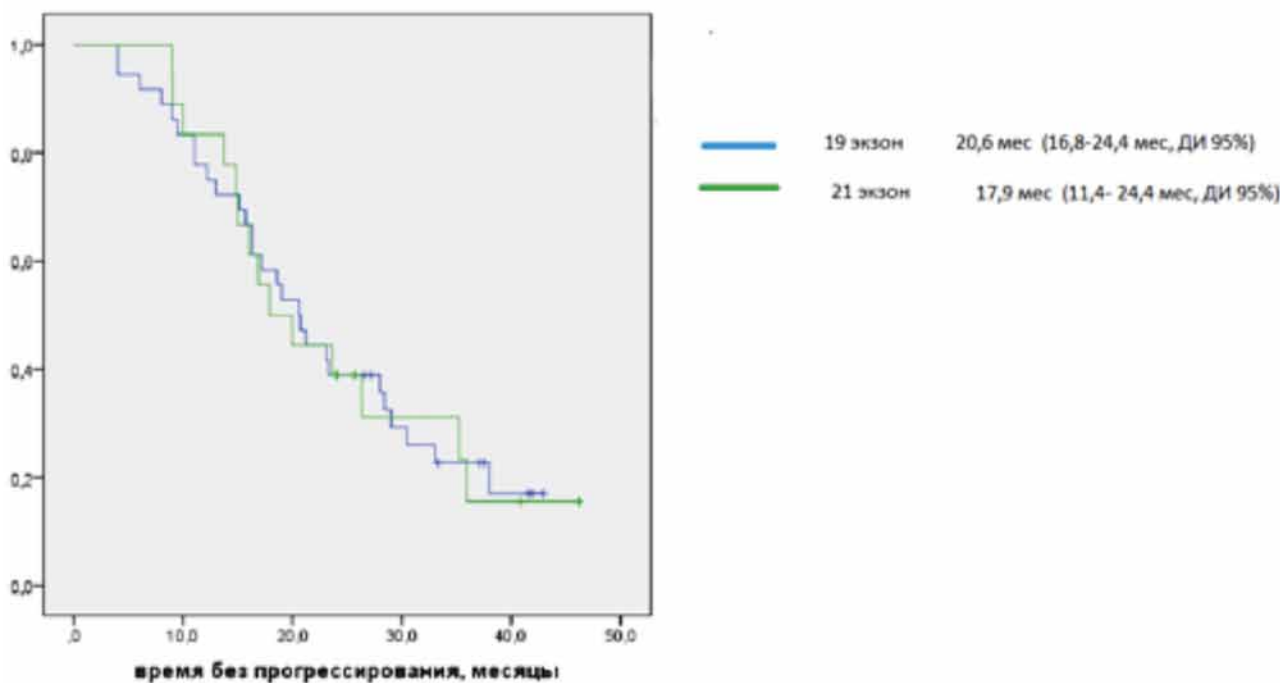


Рис. 6. ВБП в группе 2 в зависимости от вида мутации EGFR

Обсуждение

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают эффективность комбинированного применения ИТК 1-2 поколения и химиотерапии в интегрированном режиме, и не противоречат результатам японских авторов, на основании которых было построено наше исследование. Кроме того, преимущество интегрированной химиотерапии по сравнению с монотерапией ИТК 1-2 поколения очевидно при сравнении результатов нашего исследования с данными рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Так, в исследовании III фазы NEJ009 в группе пациентов, получавших гефитиниб+ карбоплатин/пеметрексед медиана ВВП составила 20,9 мес. по сравнению с 11,2 мес. в группе на монотерапии гефитинибом, медиана ОВ составила 52,2 мес. и 38,8 мес. соответственно [16]. В аналогичном исследовании II фазы Han et al. сообщили о медиане ВВП 17,5 мес. в группе гефитиниб+карбоплатин/пеметрексед и 11,9 мес. в группе гефитиниба, медиана ОВ 32,6 мес. и 25,8 мес. соответственно [17]. В нашем исследовании медиана ВВП у всех включенных в него пациентов (группа 1) составила 19,0 мес., а у пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2) — 20,0 мес. Медиана ВВП у пациентов 2 группы с делецией в 19 экзоне — 20,6 мес., с мутацией в 21 экзоне — 17,9 мес. Различия в ВВП в зависимости от экзона, в котором локализовалась мутация не были достоверными и, вероятно, обусловлены малым числом наблюдений.

Отдельно хотелось бы отметить, что многочисленными исследованиями доказана прямая корреляция между наличием мутации в гене EGFR и частотой метастазирования в головной мозг. До 40% пациентов с мутацией в гене EGFR имеют прогрессирование болезни в виде метастазов в головном мозге, что существенно ухудшает качество жизни и прогноз у этих пациентов [18]. Данная закономерность диктует необходимость совершенствования возможных терапевтических стратегий, которые позволили бы снизить частоту появления интракраниальных метастазов у EGFR-мутированных пациентов. В качестве одного из таких подходов рассматривалось применение ингибиторов тирозинкиназ в сочетании с химиотерапией. Так, согласно данным исследования китайских авторов пациенты, получавшие ИТК в сочетании с химиотерапией, показали не только лучшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией ИТК, но и меньшую частоту интракраниального прогрессирования в исследуемой группе (30,6% vs 52,9%, $p=0,002$) [19].

В нашем исследовании прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения головного мозга наблюдалось у 12 (28,6%) из 42 пациентов, что согласуется с результатами исследования китайских авторов.

Кроме того, частота выявления мутации T790M в нашем исследовании составила 51,6%, что соотносится с данными мировых исследований, согласно которым до 60% случаев приобретенной резистентности к ИТК 1–2 поколения обусловлены данной вторичной мутацией в 20 экзоне гена EGFR [20]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получивших интегрированную химиотерапию, остаются перспективы на дальнейшее лечение ИТК 3-го поколения осимертинибом.

Таким образом, несмотря на стремительное развитие и использование достижений молекулярной генетики, химиотерапевтический подход в лечении EGFRm+ пациентов не теряет своей актуальности, а может быть использован в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1-2 поколения и, как следствие, увеличения безрецидивной выживаемости.

Информация о финансировании

Данное исследование проведено при поддержке МЗ РФ в рамках протокола КА 2016-30-78.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии любых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 236.
2. Mok T., Yang J.-J., Lam K.-C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line — is there a difference? J Clin Oncol. 2013; 31: 1081-1088. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0652.
3. Levy B.P., Rao P., Becker D.J. et al. Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Oncology. 2016; 30(7): 601-612.
4. Westover D., Zugazagoitia J., Cho B.C. et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Ann Oncol. 2018. doi: 10.1093/annonc/mdx703.
5. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
6. Zuan-Fu Lim and Patrick C.Ma. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. Journal of Hematology and Oncology. 2019;12:134. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0818-2>.

7. Zheng Yang, Kin Yip Tam. Combination Strategies Using EGFR-TKI in NSCLC Therapy: Learning from the Gap between Pre-Clinical Results and Clinical Outcomes. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(2): 204-216. doi: 10.7150/ijbs.22955.
8. Mahaffey C.M., Davies A.M., Lara PN Jr. et al. Schedule-dependent apoptosis in K-ras mutant non-small-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:548-53. doi: 10.3816/clc.2007.n.041.
9. Yamaguchi H., Hsu J.L., Chen C.T. et al. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor inhibitors on Cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:845-854. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2621.
10. Giaccone G., Herbst R.A., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-784. doi: 10.1200/JCO.2004.08.001.
11. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *J Clin Oncol.* 2004; 22:785-794. doi: 10.1200/JCO.2004.07.215.
12. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5892-5899. doi: 10.1200/JCO.2005.02.840.
13. Jänne P.A., Wang X., Socinski M.A. et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2063-2069. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1315.
14. Wu Y.L., Lee J.S.Thongprasert., S. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:777-786. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7.
15. Kanda S., Horinouchi H., Fujiwara Y. et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer.* 2015 Sep;89(3):287-93. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.016.
16. Seike M., Inoue A., Sugawara S. et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 1). abstr 9005. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.576.
17. Han B., Jin B., Chu T. et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2017;141:1249-1256. doi: 10.1002/ijc.30806.
18. Lina Li. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2017 Aug; 9(8): 2510-2520. doi: 10.21037/jtd.2017.07.57.
19. Changhui L. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)–Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Combined with Chemotherapy Delay Brain Metastasis in Patients with EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Targeted Oncology.* <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00649-1>.
20. Eric Santoni-Rugiu, Linea C. Melchior. Intrinsic Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers.* 2019; 11: 923. doi:10.3390/cancers11070923.

Поступила в редакцию 26.09.2020 г.

*K.K. Laktionov^{1,2}, D.I. Yudin¹, Yu.N. Maevskaya³,
L.Yu. Vladimirova², D.T. Marinov¹, M.S. Ardzinba¹,
A.G. Abdullaev³, I.L. Popova⁴*

Efficiency integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and an activating EGFR gene mutation

¹Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

⁴National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

The EGFR gene mutation occurs in 15% of patients with NSCLC. Tumors with such a molecular genetic profile are characterized by high sensitivity to therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. However, the majority of EGFRm+ patients develop resistance to 1-2 generation TKI therapy after 9-13 months. In our study, we considered an integrated regimen combined use chemotherapy and targeted therapy as a possible way to overcome acquired tumor resistance to TKIs of 1–2 generations. The study included patients with IIIB / IV stages of NSCLC with activating EGFR mutations. Initially there were two months of treatment by gefitinib 250 mg daily. Then, after a 2-week drug-free period, 3 cycles of paclitaxel 175 mg / m2 and carboplatin AUC5 were administrated at days 71-113. Thereafter, gefitinib was re-started on day 135 and continued until disease progression. The median PFS was 20.- months (16.0-23.9 months, CI 95%). One -year progression-free survival (PFS) in patients who completed the chemotherapy stage was 79,6 %, two-year PFS — 38,9%. Brain metastases among patients with a progression of the disease were observed in 12 people (28.6%). The data obtained confirm the promise of using integrated chemotherapy with TKIs as a way to overcome the development of acquired resistance to TKIs of 1–2 generations.

Key words: NSCLC, EGFR, integrated chemotherapy, resistance