

Содержание

Предисловие.....	6
Редакторы.....	8
Благодарность.....	8
Список сокращений и условных обозначений.....	9
Таргетная терапия EGFR	11
<i>З.С. Нур, Дж.У. Goldman</i>	
Киназа анапластической лимфомы	53
<i>Н.А. Виллануева, Н.П. Густини, Л.А. Баженова</i>	
ROS1	85
<i>Л.Г. Остерих, Дж.У. Рисс</i>	
BRAF: новые терапевтические подходы для перспективной мишени	115
<i>Н.Дж. Майалл, С.К. Падда</i>	
MET как терапевтическая цель: был ли достигнут клинический результат при раке легкого?	143
<i>А. Нам, Р. Сальджия</i>	
HER2 в качестве мишени при раке легкого	170
<i>А. Бюльбюль, А. Леаль, Х. Хусейн</i>	
Таргетная терапия при раке легкого, нацеленная на NTRK	184
<i>С. Ву, Л. Чжу, П.С. Ма</i>	
Новые терапевтические методы лечения мелкоклеточного рака легкого	216
<i>М. Кочивас, И. Аманам</i>	
Сложная организация опухолевого микроокружения рака легкого	238
<i>К.А. Эгельстон, П.П. Ли</i>	
Рак легкого с мутацией KRAS	258
<i>А. Басу, Х. Ниева</i>	
Применение эпигенетических регуляторов в лечении онкологических заболеваний для преодоления резистентности к таргетной терапии	285
<i>Д.Дж. Раз</i>	
Предметный указатель.....	305

Таргетная терапия *EGFR*

Зоравар С. Нур, Джонатан У. Голдман¹

Аннотация. Благодаря идентификации мутаций чувствительности в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и разработке направленных на эти мутации ИТК *EGFR* результаты лечения в этой группе пациентов значительно улучшились. У пациентов с НМРЛ, имеющих мутацию в гене *EGFR*, применение ИТК *EGFR* связано с более высокой эффективностью и лучшим качеством жизни по сравнению с химиотерапией. ИТК *EGFR* последнего поколения, осимертиниб, показал высокую эффективность при лечении приобретенной резистентности, вследствие мутации Т790М, а также при лечении метастазов в центральной нервной системе (ЦНС). Его применение в качестве терапии первой линии привело к самой длительной на сегодняшний день медиане выживаемости без прогрессирования заболевания (ВВП) у пациентов с НМРЛ с мутацией в гене *EGFR*. Приобретенная лекарственная устойчивость к осимертинибу обусловлена несколькими механизмами, и в настоящее время эту проблему изучают в многочисленных клинических исследованиях. В будущем целью исследований также должно стать изучение инсерций 20 экзона гена *EGFR*, которые исторически всегда были резистентны, и разрабатываемые в настоящее время препараты демонстрируют свою перспективность в их отношении.

Ключевые слова. Мутация рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) • Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) • Инсерции 20 экзона Т790М • Устойчивость к осимертинибу

История вопроса

Соматические активирующие мутации в *EGFR* — самое распространенное молекулярное изменение при НМРЛ, представляющее собой терапевтическую цель [1]. Мутации в гене *EGFR* чаще всего находят при аденокарциноме, у никогда не куривших пациентов и у лиц восточноазиатского

¹ З.С. Нур, Дж.В. Голдман

Школа медицины Дэвида Геффена, Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, Лос-Анджелес, Калифорния, США. E-mail: JWGoldman@mednet.ucla.edu

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Р. Сальджия (ред.), Таргетная терапия рака легкого, Современные исследования рака, https://doi.org/10.1007/978-3-030-17832-1_1

происхождения [2, 3]. В Соединенных Штатах и Европе мутацию *EGFR* обнаруживают у 10–17% пациентов с НМРЛ, а в Восточной Азии ее частота составляет 35–38% [4–8]. С учетом того что для этой группы пациентов доступны высокоэффективные варианты терапии, выявление этих мутаций имеет крайне важное клиническое значение.

После того как в 1962 г. Стивен Коэн открыл эпидермальный фактор роста (EGF), а в 1975 г. на клеточной мембране нашли его рецептор (известный в настоящее время как *EGFR*), интенсивное изучение рецептора и его семейства привело к революционным прорывам в понимании ростового фактора и биологии рака [9–11]. *EGFR* была одной из первых рецепторных тирозинкиназ (РТК), для которой в качестве механизма действия РТК была предложена лиганд-зависимая димеризация [12]. Это был также первый рецептор клеточной поверхности, который был предложен в качестве мишени для лечения рака [13], и первый рецептор, для которого создали моноклональное антитело для ингибирования опухолевого роста [14, 15].

EGFR (HER1, ErbB1) — РТК, которая экспрессируется на поверхности клеток мезодермального и эктодермального происхождения и участвует в процессах роста, пролиферации и дифференцировки клеток во множестве органов [16, 17]. *EGFR* принадлежит к семейству РТК ErbB, в которое входят также HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). *EGFR* связывает по меньшей мере 7 высоковариабельных лигандов фактора роста [18]. После стимуляции *EGFR* подвергается комбинаторной гомо- или гетеродимеризации с одним из белков семейства HER, таким образом активируя большой сигнальный путь [16, 19, 20]. У трансмембранного белка *EGFR* есть большой внеклеточный компонент (с 4 доменами, ~620 аминокислот), который служит преимущественно как лиганд-связывающий сайт и который прикреплен к внутриклеточному тирозинкиназному домену (TKD) с помощью короткого спиралевидного трансмембранного домена (рис. 1) [18].

Считается, что *EGFR* принимает участие в патогенезе рака легкого и гиперэкспрессирован в большинстве НМРЛ [21, 22]. Однако клиническая важность экспрессии *EGFR* в общей популяции НМРЛ остается неясной. Высказывались предположения, что экспрессия *EGFR* может служить прогностическим биомаркером [21], но после того как в гене *EGFR* идентифицировали драйверные мутации, на которые можно воздействовать, на смену этой идее пришел мутационный анализ.

Ген *EGFR* расположен в хромосомной области 7p11.2 [23].

Патогенез НМРЛ с мутантным *EGFR* связан с активирующими мутациями, локализованными в АТФ-связывающем «кармане» ТКД и приводящими к усилению функциональной активности белка, что приводит к постоянной лиганд-независимой активации рецептора *EGFR*. Это, в свою очередь, активизирует антиапоптозные сигнальные пути и сигнальные пути, направленные на выживание клетки, такие как фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/протеинкиназу В (АКТ) и регулируемые внеклеточными сигналами киназу (ERK)/

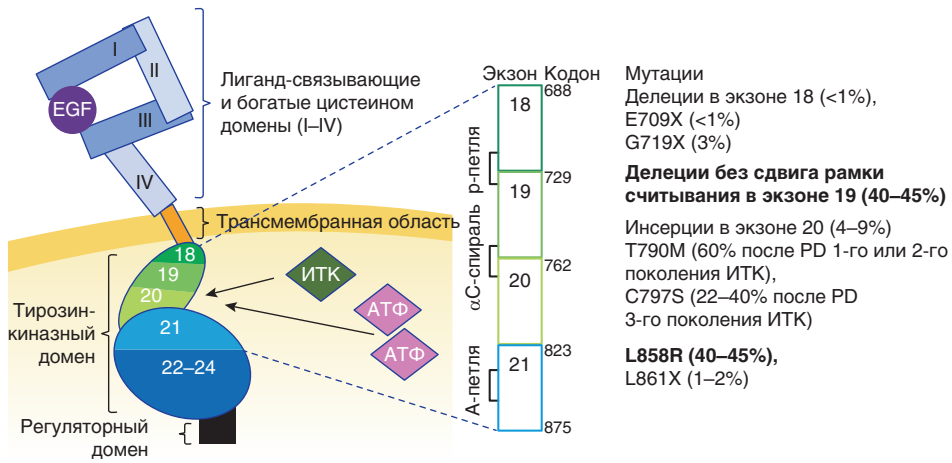


Рис. 1. Схематическое изображение рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) и его положения на клеточной мембране. Внеклеточный компонент состоит из четырех больших доменов, которые содержат участки связывания лиганда с рецептором для факторов роста, включая эпидермальный фактор роста (*EGF*). Внутриклеточный компонент состоит из тирозинкиназного домена, за которым следует регуляторный домен. Ингибиторы тирозинкиназы *EGFR* и АТФ конкурируют за связывание с фосфат-связывающей (P) петлей. Экзон 20 отличают две ключевые особенности: спираль α-С и следующая за ней дистальная петля А. АТФ — аденозинтрифосфат ПД — прогрессирование заболевания

митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) [24]. Приблизительно 85–90% активирующих мутаций представляют собой либо делеции экзона 19 без сдвига рамки считывания, затрагивающие аминокислоты 747–750 (40–45%), либо точечную мутацию L858R в экзоне 21 [7, 8, 24, 25]. Эти мутации связаны с гиперчувствительностью к низкомолекулярным ИТК и поэтому называются «сенситизирующими» мутациями *EGFR*, причем делеция экзона 19 стабильно ассоциируется с лучшими показателями выживаемости при терапии [26–30]. Остальные 10–15% мутаций происходят в экзонах 18, 20 и 21. Обнаружили, что многие из этих мутаций, хотя и не все, чувствительны к таргетной терапии.

Ингибиторы тирозинкиназы I поколения и первые клинические исследования рака легкого

Клиническая разработка ИТК *EGFR* началась в конце 1990-х годов. Ингибиторы I поколения — эрлотиниб, gefitinib и icotinib[®] [31] — конкурентно и обратимо связываются с участком связывания АТФ (рис. 1), препятствуя аутофосфорилированию и последующей передаче сигналов и тем самым предотвращая *EGFR*-зависимую пролиферацию клеток [32–34].

В 2003 г. в двух несравнительных исследованиях фазы II (IDEAL1 и IDEAL2) была продемонстрирована клиническая эффективность gefitiniba у пациентов, ранее получавших лечение, при этом частота ответа на лечение составила приблизительно 15% [35, 36]. Следует отметить, что более выраженный ответ на лечение чаще наблюдался у женщин, пациентов с аденокарциномой, никогда не куривших пациентов и у лиц азиатского происхождения. Такой терапевтический метод показал преимущество по сравнению с химиотерапией, для которой в этой популяции частота объективных ответов составила приблизительно 5% [36]. В 2003 г. gefitinib стал первым ИТК EGFR, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), для лечения НМРЛ.

Вскоре после этого в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы (ISEL) не удалось показать, что gefitinib с оптимальной поддерживающей терапией дает преимущество по общей выживаемости (ОВ) у пациентов с НМРЛ без селекции по сравнению с плацебо с оптимальной поддерживающей терапией [37]. Приняв во внимание эти результаты, а также данные исследования IBREESE (gefitinib с оптимальной поддерживающей терапией по сравнению с плацебо с оптимальной поддерживающей терапией), которое было преждевременно остановлено, и INTEREST (исследование отсутствия меньшей эффективности gefitiniba по сравнению с доцетакселом), FDA в 2005 г. отозвало первоначальное разрешение на gefitinib [38, 39]. Тем не менее уже тогда появились данные в пользу наличия в исследовании еще невыявленной подгруппы отвечающих на лечение пациентов, так как кривые выживаемости по методу Каплана–Мейера пересекались. У пациентов, не показывавших ответа на лечение, наблюдали ранее обрывание, и четкое разделение кривых выживаемости происходило приблизительно после 4 мес лечения. Оценку преимущества добавления ИТК EGFR к стандартной химиотерапии первой линии провели в нескольких последующих исследованиях. По меньшей мере в четырех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с распространенным НМРЛ без селекции польза добавления ИТК EGFR к стандартной химиотерапии показана не была [40–43]. Следует еще раз отметить, что эти исследования проводили в группе пациентов без селекции.

В 2004 г. были опубликованы две исторически значимые работы Линча и соавт. и Паеза и соавт., в которых было продемонстрировано, что у подгруппы пациентов, отвечавших на лечение gefitinibом, имелись активирующие *EGFR* мутации (а именно L858R и делеции экзона 19) [7, 8]. Это привело к смене парадигмы планирования последующих клинических исследований, и историю клинических испытаний ИТК EGFR следует интерпретировать, проводя различие между периодом случайного выбора пациентов и периодом, когда стали проводить тестирование мутаций в гене *EGFR*. Исследованием, которое открыло современный период и трансформировало таргетную терапию НМРЛ, стало исследование IPASS.

Ингибиторы тирозинкиназы *EGFR* для пациентов с мутациями в *EGFR*

В исследовании IPASS в 2009 г. впервые в рандомизированном контролируемом исследовании было проспективно показано, что ИТК EGFR у пациентов с мутациями *EGFR* в качестве терапии первой линии обладали преимуществом перед химиотерапией [44]. В анализе биомаркеров планировали найти 40% пациентов с наличием мутаций *EGFR* из общей выборки 683 пациентов. Было обнаружено, что в группе гефитиниба частота объективного ответа (ЧОО) составляет 71%, и ВБП — 9,5 мес по сравнению с 6,3 мес в группе химиотерапии (табл. 1) [45]. В течение следующих 5 лет провели несколько крупных исследований, в которых изучалась эффективность ИТК EGFR по сравнению с химиотерапией (табл. 1). В исследовании IFUM, соответствовавшем требованиям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА — European Medicines Agency) по проведению валидационного несравнительного исследования у европеоидов, была подтверждена эффективность гефитиниба у пациентов европеоидной расы с чувствительными мутациями в гене *EGFR* [46]. 13 июля 2015 г. гефитиниб был одобрен в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ, имеющим делеции экзона 19 или мутацию L858R. Эрлотиниб и гефитиниб получили одобрение и продаются во многих странах, в то время как икотиниб[®] получил одобрение и часто назначается только в Китае [47].

В ходе отдельных исследований и метаанализов постоянно обнаруживали, что по сравнению с химиотерапией ИТК EGFR увеличивают ВБП у пациентов с НМРЛ с мутацией в гене *EGFR*; однако до недавнего времени улучшения ОВ в исследованиях показано не было [48–50]. При хорошем совпадении данных исследований эрлотиниба или гефитиниба в сравнении с химиотерапией медианное значение ВБП оценивается как 11,0 мес по сравнению с 5,6 мес при химиотерапии (ОР = 0,37, $P < 0,001$) [51]. Рандомизированные исследования фазы III, в которых сравнивалось действие эрлотиниба и гефитиниба на пациентов с НМРЛ с мутацией в *EGFR*, показали, что оба препарата имеют похожую эффективность [52, 53]. Доля пациентов, давших ответ на лечение ИТК при его применении в качестве терапии первой линии у пациентов с заболеванием, вызванным мутацией в *EGFR*, составляет 67% по сравнению с 30% при химиотерапии (ОР = 5,68, $P < 0,001$) [50]. Отсутствие преимущества в отношении ОВ связывают с переходом из группы химиотерапии в группу соответствующего ИТК, в рамках клинического исследования или за его пределами [51, 54, 55]. ИТК в качестве первой линии, даже не давая преимущества в отношении ОВ, был предпочтительным вариантом лечения при НМРЛ с мутацией в *EGFR* из-за простоты перорального приема, более высокого уровня ответа на лечение и улучшения качества жизни [51, 56, 57].

Таблица 1. Отдельные исследования, в которых проспективно сравнивали ингибиторы тирозинкиназы EGFR I или II поколения с химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого с мутациями в гене EGFR

Исследование	Пациенты (EGFR с мутацией)	ИТК EGFR	Химиотерапия	Частота ответа	Медиана ВБП (мо.)	Отношение рисков (P)
IPASS (2009)	261	Гефитиниб	Карбоплатин + паклитаксел	71% по сравнению с 47%	9,5 по сравнению с 6,3	0,48 (<0,0001)
WJTOG3405 (2009)	172	Гефитиниб	Цисплатин + доцетаксел	62% по сравнению с 32%	9,2 по сравнению с 6,3	0,48 (<0,001)
NEJGS002 (2010)	224	Гефитиниб	Карбоплатин + паклитаксел	73% по сравнению с 31%	10,8 по сравнению с 5,4	0,36 (<0,001)
ENSURE (2013)	217	Эрлотиниб	Цисплатин + гемцитабин	63% по сравнению с 34%	11,0 по сравнению с 5,5	0,34 (<0,0001)
EURTAC (2012)	173	Эрлотиниб	Цисплатин + доцетаксел	58% по сравнению с 15%	9,7 по сравнению с 5,2	0,42 (<0,0001)
OPTIMAL (2011)	154	Эрлотиниб	Карбоплатин + гемцитабин	83% по сравнению с 36%	13,7 по сравнению с 4,6	0,16 (<0,0001)
LUX-Lung 3 (2013)	345	Афатиниб	Цисплатин + пеметрексед	56% по сравнению с 23%	11,1 по сравнению с 6,9	0,47 (<0,0001)
LUX-Lung 6 (2014)	364	Афатиниб	Цисплатин + гемцитабин	67% по сравнению с 23%	11,0 по сравнению с 5,6	0,28 (<0,0001)

Несмотря на то что ВБП при приеме ИТК EGFR в среднем составляла почти год, было замечено, что почти у всех пациентов в конечном итоге заболевание прогрессировало. Было показано, что во время прогрессирования заболевания продолжать прием гефитиниба в последующих линиях терапии вредно. В фазе III исследования IMPRESS ранее не получавшие химиотерапии пациенты с мутацией *EGFR*, у которых заболевание при приеме гефитиниба первой линии прогрессировало, были рандомизированным образом разделены на группу, принимавшую цисплатин и пеметрексед, и группу, получавшую такую же химиотерапию и гефитиниб [58]. Исследование показало, что продолжение приема гефитиниба оказало отрицательное влияние на выживаемость, при этом ОВ составила 13,4 мес по сравнению с 19,5 мес в группе химиотерапии (ОР = 1,44, $P = 0,016$) [59]. Данные IMPRESS предупреждают о том, что, когда заболевание прогрессирует, продолжение приема ИТК EGFR может оказать вред и, что интересно, это связано с определенной вторичной мутацией T790M (ОР = 1,49, $P = 0,043$ у пациентов с мутацией T790M по сравнению с ОР 1,15, $P = 0,609$ у пациентов без мутации T790M) [58, 59].

Ингибиторы тирозинкиназы II поколения

Ингибиторы II поколения, афатиниб и дакомитиниб[®], были предложены в качестве лечения для тех пациентов, у кого наблюдался прогресс заболевания при приеме ИТК предыдущего поколения. В отличие от ингибиторов I поколения, ИТК EGFR II поколения связываются ковалентно и необратимо [60]. Этим препаратам также свойственно проявлять меньшую селективность и ингибировать другие белки семейства HER, в том числе HER2. Доклинические данные по ИТК II поколения стали многообещающими, поскольку была показана высокая эффективность в моделях рака легкого, устойчивых к ингибиторам I поколения [60–63]. В фазе IIb/III исследования LUX-Lung 1 рандомизированно разделили пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после по меньшей мере 3 мес лечения эрлотинибом или гефитинибом, на группы афатиниб и плацебо [64]. Преимущество в отношении ОВ не наблюдалось (ОР = 1,08, $P = 0,74$), ЧОО для афатиниба составила 7%, а ВБП составила 3,3 мес по сравнению с 1,1 мес (ОР = 0,38, $P < 0,0001$). Данные фазы II исследования дакомитиниба[®] у пациентов, у которых заболевание прогрессировало при химиотерапии и ИТК EGFR, также оказались довольно отрезвляющими, поскольку ЧОО составила всего 5,2% [65].

Как для афатиниба, так и для дакомитиниба[®] характерна значительная токсичность, прежде всего сыпь и диарея [64, 65]. Объединенный анализ 21 исследования при терапии 1468 пациентов статистически достоверно выявил более высокую степень сыпи (3-й степени или выше) при применении

афатиниба, чем эрлотиниба и gefитиниба (15% по сравнению с 8,8 и 3,5% соответственно) [66]. У пациентов, принимавших афатиниб, диарея 3-й степени или выше также встречалась чаще, чем у пациентов, принимавших эрлотиниб или gefитиниб (9,6% по сравнению с 2,7 и 1,1% соответственно; отношение шансов 3,80 для афатиниба и эрлотиниба, $P < 0,0001$). Из-за нежелательных явлений (НЯ) при приеме афатиниба пациенты прекращали лечение чаще, чем при приеме эрлотиниба (7,2% по сравнению с 4,1%, $P = 0,040$), но частота отмены у афатиниба и gefитиниба была схожей (7,2% по сравнению с 7,6%). Частота прерывания лечения из-за НЯ в клинических исследованиях при приеме афатиниба, gefитиниба или эрлотиниба существенно не менялась и варьировала от 11 до 28% [67]. Однако снижение дозы чаще требовалось пациентам, принимавшим афатиниб. В ходе исследований отмену приема gefитиниба или эрлотиниба проводили в 6–21% случаев (IPASS, OPTIMAL и EURTAC) [68] по сравнению с 28,0–53,5% для афатиниба (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) [69]. В II фазе аналогичного исследования LUX-Lung 7, в котором пациенты были случайным образом разделены по группам приема афатиниба или gefитиниба, в снижении дозы нуждались 42% пациентов в группе афатиниба по сравнению лишь с 2% в группе gefитиниба [70].

В других исследованиях изучалась возможная польза ИТК II поколения при терапии первой линии. Преимущество афатиниба в отношении ВБП по сравнению с химиотерапией на основе платиновых дуплетов в III фазе рандомизированных исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 (табл. 1) было таким же, какое наблюдалось у эрлотиниба или gefитиниба (приблизительно 11 мес по сравнению с 6 мес) [71, 72]. Несмотря на то что преимущество в ОБ в общей популяции ни в одном из исследований показано не было, в обоих исследованиях предварительно запланированные анализы в подгруппах выявили преимущество в ОБ у пациентов с делециями экзона 19, получавших ИТК, по сравнению с такими же пациентами, получавшими химиотерапию [27]. Преимущество в ОБ особенно примечательно, если учесть, что в предыдущих исследованиях ИТК такого не было.

В двух крупных прямых сравнительных исследованиях провели сравнение ИТК II поколения с ИТК I поколения. В исследовании LUX-Lung 7 пациенты с НМРЛ и мутацией в *EGFR* были рандомизированы на группы пациентов, получавших афатиниб или gefитиниб. Улучшения в ОБ в ходе исследования обнаружить не удалось. Сообщалось о статистически значимом преимуществе в ВБП с разницей по медианному значению всего в три дня ($OR = 0,74$, $P = 0,0178$) [73]. С другой стороны, в рандомизированном контролируемом исследовании фазы III ARCHER 1050, рандомизированном контролируемом исследовании фазы III, в котором дакомитиниб[®] сравнивали с gefитинибом в первой линии у пациентов с активирующими мутациями *EGFR*, было показано улучшение ВБП, которая составила 14,7 мес по сравнению с 9,2 мес ($OR = 0,59$, $P < 0,0001$) [74]. Еще более поразитель-

но, что дакомитиниб[®] показал значительное преимущество по ОВ (34,1 мес по сравнению с 26,8 мес, ОР = 0,76, $P = 0,044$) [75]. Это первое прямое сравнительное исследование двух ИТК, в котором было продемонстрировано преимущество в ОВ. Следует отметить, что пациенты с метастазами в ЦНС и редкими мутациями *EGFR* были исключены из исследования. Кроме того, наблюдалась значительно более высокая токсичность: в группе дакомитиниба[®] 51% субъектов испытывали НЯ III степени (чаще всего сыпь или диарею) по сравнению с 30% в группе гефитиниба [74]. Принимая во внимание эти факторы, клиническая полезность дакомитиниба[®] была поставлена под сомнение, но остается возможным вариантом. В 2018 г. FDA одобрило дакомитиниб[®] в качестве терапии первой линии пациентов с НМРЛ, имеющих делецию экзона 19 *EGFR* или мутацию L858R [76]. С недавним появлением ИТК III поколения стали звучать утверждения, что второе поколение вообще обошли стороной, и его иногда называют «потерянным поколением» [77, 78].

Мутация T790M

Несмотря на то что у пациентов с активирующими мутациями *EGFR* наблюдается хороший ответ на лечение ИТК *EGFR* I и II поколения, почти у всех пациентов, к сожалению, в конечном итоге развивается резистентность, и болезнь прогрессирует. Первичное понимание механизма резистентности дал анализ биопсии опухоли пациента, у которого после 2 лет полной ремиссии при приеме ИТК *EGFR* случился рецидив [79]. Секвенирование образцов опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), полученных до лечения и после рецидива, обнаружило появление второй мутации T790M в экзоне 20, которая заменяет в положении 790 треонин на метионин. Здесь треонин является аминокислотой-«привратником», поскольку локализована на входе в гидрофобный карман в АТФ-связывающем месте белка *EGFR*, определяя тем самым специфичность к ингибиторам.

Первичные данные кристаллографии говорят о том, что наличие более массивной метиониновой боковой цепи пространственно затрудняет взаимодействие с ИТК *EGFR* I и II поколения [79]. Дальнейший анализ показал, что этот эффект обусловлен двумя факторами: метионин не только блокирует связывание с препаратом, но также вызывает повышенную аффинность АТФ в связывающем кармане, тем самым вытесняя лекарственное средство [80]. Хотя ИТК II поколения связываются более охотно и необратимо и могут ингибировать T790M-позитивные клоны *in vitro*, из-за кожной и желудочно-кишечной токсичности достичь необходимых концентраций препарата было в клинической практике невозможно [81]. У пациентов, получавших ингибиторы первого и второго поколений, во время прогрессирования заболевания мутацию резистентности T790M обнаруживают

примерно у 50–60% пациентов [82–84]. Т790М, как правило, ассоциируется с более медленными темпами роста и более благоприятным прогнозом. В ретроспективном анализе 97 пациентов, получавших ИТК EGFR, ВВП при приеме ИТК на начальном этапе составила 12,0 мес для тех пациентов, у которых была выявлена мутация Т790М, по сравнению с 9,0 мес у пациентов, не имевших мутации Т790М ($P = 0,021$) [85].

Ингибиторы тирозинкиназы III поколения

Понимание этого механизма приобретенной устойчивости привело к разработке ИТК EGFR III поколения. К ним относятся роцилетиниб[®] [86, 87], олмутиниб[®] [88], назартиниб[®] [89], авитиниб[®] [90], ASP8273 [91], PF-06747775 [92] и осимертиниб (AZD9291), единственный ИТК EGFR III поколения, получивший одобрение для клинического использования. Осимертиниб активен в случае делеций в экзоне 19, мутаций в экзоне 21, а также мутации Т790М в экзоне 20. Он преимущественно действует на мутантный *EGFR*, и, следовательно, его токсичность в терапевтической дозе ниже, чем у средств I и II поколений. Следует отметить, что осимертиниб способен проходить гематоэнцефалический барьер, что дает ему возможность активно действовать в ЦНС [93].

Безопасность и переносимость осимертиниба были изучены в I фазе исследования AURA. Среди 253 пациентов дозолимитирующей токсичности не наблюдалось при всех уровнях дозы (20–240 мг) [94]. Самым частым НЯ была диарея (47%), за которой следовали сыпь, тошнота и снижение аппетита. Только 6% пациентов прервали лечение из-за связанных с лечением НЯ. Фаза II расширенного исследования AURA и исследование AURA2 показали схожую переносимость [94]. В исследовании фазы III (AURA3) НЯ III степени или выше встречались у 23% пациентов, половина из которых была в группе химиотерапии (47%) [95]. Токсичность осимертиниба зависит от дозы и связана с меньшим количеством желудочно-кишечных и дерматологических НЯ, чем при приеме других зарегистрированных ИТК *EGFR*.

В фазе III исследования осимертиниба (AURA3) 419 пациентов с распространенным Т790М-позитивным НМРЛ, у которых заболевание прогрессировало при приеме предшествующих ИТК *EGFR*, были случайным образом распределены по группам либо приема осимертиниба, либо химиотерапии препаратом платины и пеметрекседом [95]. Прием осимертиниба привел к более чем двукратному повышению ВВП по сравнению с химиотерапией (10,1 мес по сравнению с 4,4 мес, ОР = 0,30, $P < 0,001$) с беспрецедентной частотой ответов 71% в этой резистентной популяции [95]. С учетом этих данных FDA одобрило осимертиниб в качестве лечения НМРЛ после прогрессирования заболевания на фоне приема предшествующих ИТК EGFR при наличии мутации Т790М [96]. Дополнительные данные из Великобритании

подтвердили, что у этой группы пациентов прием осимертиниба экономически целесообразнее по сравнению с химиотерапией [97].

Даже на начальном этапе исследования AURA I осимертиниб рассматривали как потенциальное терапевтическое средство первой линии [98]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании не получавших лечение пациентов с НМРЛ с мутацией *EGFR* (FLAURA) применение осимертиниба дало медианную ВВП, составившую 18,9 мес по сравнению с 10,3 мес у пациентов, получавших ИТК *EGFR* I поколения, эрлотиниб или гефитиниб. ОР при прогрессировании заболевания или смерти составило 0,46 ($P < 0,001$), и во всех анализах подгрупп преимущество осимертиниба по сравнению с ИТК *EGFR* I поколения сохранялось [99]. При приеме осимертиниба сообщений о НЯ III степени у пациентов было меньше, чем при приеме эрлотиниба или гефитиниба (34% по сравнению с 45%), и у пациентов реже наблюдали сыпь (58% по сравнению с 78% при приеме эрлотиниба или гефитиниба). 18 апреля 2018 г. FDA одобрило осимертиниб в качестве терапии первой линии для пациентов с метастатическим НМРЛ, у которых есть драйверная мутация *EGFR* [100]. На момент публикации были доступны данные FLAURA только по 18-месячной ОВ, которая в группе осимертиниба составила 83% по сравнению с 71% при приеме ИТК I поколения (ОР = 0,63, $P = 0,007$). Предстоит еще узнать, сохранится ли это преимущество ОВ при более длительном статистически значимом периоде времени.

Жидкостная биопсия для детекции мутаций *EGFR*

Детекция мутаций *EGFR*, таких как T790M, в эпоху таргетной терапии имеет решающее значение для прецизионного лечения пациентов с НМРЛ. Жидкостная биопсия — это метод обнаружения молекулярных изменений в циркулирующей опухолевой ДНК или других нуклеиновых кислотах из крови или других жидкостей организма. Отсутствие доступной ткани для молекулярного профилирования [38, 44, 101–103], риск осложнений биопсии [104], значительно более долгий срок подготовки тканевой биопсии [105] и возросшая стоимость биопсии [106] — все это дает жидкостной биопсии потенциальные преимущества. Более того, биопсия по одному участку ткани может не показать основные механизмы резистентности у пациента, и при ее использовании можно пропустить появление клинически значимого клона [107, 108]. Это связано с тем, что при НМРЛ наблюдается выраженная гетерогенность опухоли [28, 109–112].

Секвенирование следующего поколения привело к появлению технологий, которые позволяют проводить сверхглубокое секвенирование для выявления таргетных мутаций в *EGFR* [113], мутаций устойчивости *de novo* [114]

и появления приобретенной резистентности во время лечения [108, 115, 116]. В январе 2015 г. ЕМА одобрило использование жидкостного биопсийного анализа Therascreen для выявления мутаций *EGFR* у пациентов, которым невозможно сделать тканевую биопсию. В июне 2016 г. FDA одобрило анализ Cobas на мутацию *EGFR* v2, определяющий в плазме крови делеции в экзоне 19 и мутации L858R, а в сентябре 2016 г. в анализ включили мутацию устойчивости T790M.

Проспективные исследования показали, что T790M в плазме крови может служить таким же прогностическим маркером ответа на осимертиниб или рокилетиниб[®], как и тканевая биопсия [113, 117, 118], и клиническую значимость может иметь даже обнаружение очень низких аллельных фракций T790M в циркулирующей опухолевой ДНК [113]. Учитывая те преимущества, которыми жидкостная биопсия обладает по сравнению с тканевой, ее можно считать одной из стандартных опций для выявления приобретенных мутаций резистентности [108].

Пациенты с метастазами в головном мозге

У пациентов с НМРЛ и мутацией в *EGFR* риск развития метастазов в головном мозге (МГМ) выше [119–121]. Исторически стандартом лечения пациентов с НМРЛ и МГМ были облучение всего головного мозга (ГМ) и радиохирургия. До начала применения осимертиниба медианное значение ОВ после лучевой терапии у пациентов с МГМ равнялось приблизительно 14 мес [122]. Данных касательно эффективности ИТК *EGFR* при НМРЛ с ранее не леченными МГМ сравнительно немного, поскольку в большинстве исследований предварительно проводилась лучевая терапия ГМ [123].

В ретроспективном многоцентровом исследовании изучили 351 пациента, ранее не принимавших ИТК *EGFR*, с НМРЛ и мутацией в *EGFR*, у которых развились МГМ. Пациенты получали либо стереотаксическую радиохирургию с последующим приемом ИТК *EGFR*, либо облучение всего ГМ с последующим приемом ИТК *EGFR*, или же вначале принимали ИТК *EGFR*, после чего по мере необходимости проводили SRS или WBRT. ОВ для предшествующих SRS, WBRT и ИТК *EGFR* составила 46, 30 и 25 мес соответственно ($P < 0,001$) [124]. По всей видимости, SRS является приемлемым вариантом для терапии первой линии, но после появления осимертиниба, который обладает высокой эффективностью в отношении поражения ЦНС, такой подход может измениться.

В свете того что с облучением ГМ связаны снижение когнитивных функций и лучевой некроз, предварительное применение лучевой терапии ставится под сомнение, поскольку есть возможность использовать осимертиниб. В исследовании BLOOM 32 пациента с прогрессирующим на фоне

предшествующей терапии ИТК EGFR заболеванием и положительным анализом спинномозговой жидкости, показавшим лептоменингеальные метастазы, ежедневно принимали 160 мг осимертиниба [125]. Из 8 пациентов с неврологическими симптомами у семи наблюдалось улучшение, и у одного заболевание осталось стабильным. Из 15 пациентов без симптомов 87% остались бессимптомными. У пациентов с метастазами в паренхиму ГМ ЧОО составила 63% [126].

Хотя в исследовании BLOOM использовали дозу осимертиниба 160 мг, как доклинические, так и клинические данные свидетельствуют о том, что низкие дозы осимертиниба могут также обладать значительной активностью в ЦНС [81, 94]. В исследовании из 144 пациентов с метастазами в ЦНС медианное значение ВВП в когорте осимертиниба было вдвое больше по сравнению с когортой химиотерапии (8,5 по сравнению с 4,2 мес, ОР = 0,32, ДИ 0,21–0,49), при этом частота общего ответа составила 70% по сравнению с 31% ($P = 0,015$) [93, 95]. У 116 пациентов с МГМ в исследовании FLAURA медианное значение ВВП составило 15,2 при приеме осимертиниба по сравнению с 9,6 мес при приеме эрлотиниба или gefитиниба (ОР = 0,47, $P = 0,0009$). Эффективность осимертиниба в отношении НМРЛ и лептоменингеальной болезни, которые являются одним из худших прогнозов при НМРЛ, еще более усиливается его роль в лечении заболевания с мутацией в *EGFR*. На данный момент нет единого мнения, следует ли при МГМ вначале использовать исключительно осимертиниб или же следует включать в схему лечения WBRT облучение всего ГМ или SRS, стереотаксическая хотя WBRT при возможности часто откладывают. Для решения этих важных в клинической практике вопросов необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Особые группы населения: пожилые либо пациенты, имеющие низкий функциональный статус

Поскольку ни одно исследование не включало исключительно пожилых пациентов, большинство данных являются ретроспективными. В одном исследовании из 20 центров (OCTOMUT) изучались пациенты в возрасте 80 лет или старше, принимавшие в качестве терапии первой линии ИТК *EGFR*. Результаты показали, что клинические результаты и профиль токсичности были сопоставимы с данными, опубликованными в литературе [127]. В большой ретроспективный анализ японских пациентов в IV фазе POLARSTAR — исследовании эрлотиниба у ранее получавших лечение пациентов с НМРЛ — вошли 7848 пациентов моложе 75 лет, 1911 пациентов в возрасте 75–84 лет и 148 пациентов в возрасте 85 лет и старше. В исследо-

вании были показаны схожие переносимость и эффективность эрлотиниба у пожилых пациентов [128]. По сути, метаанализ позволяет предположить, что ИТК EGFR у пожилых пациентов могут давать больше преимуществ в отношении ВБП ($OR = 0,39$, $P = 0,008$), чем у пациентов более молодого возраста ($OR = 0,48$, $P = 0,04$) [129]. Объединенный анализ NEJ001, NEJ002 и NEJ003, посвященный изучению gefитиниба как терапии первой линии, показал, что у пациентов старше 70 лет с хорошим функциональным статусом медианное значение ВБП составило 14,3 мес по сравнению с 5,7 мес при химиотерапии ($P < 0,001$) [130].

Исследования стабильно показывают, что ИТК EGFR переносятся лучше, чем химиотерапия, хотя в подавляющее большинство этих исследований вошли только пациенты с ОС по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2. В несравнительном исследовании II фазы с 72 пациентами с нелеченым распространенным НМРЛ и низким функциональным статусом (2 или 3 балла) было показано, что при приеме gefитиниба 82% пациентов сообщили об улучшении или отсутствии ухудшения качества жизни [131]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы TOPICAL пациенты с распространенным НМРЛ, для которых химиотерапия из-за функционального статуса по ECOG выше 2 баллов или нескольких сопутствующих заболеваний была признана неподходящей, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 8 нед были случайным образом распределены в группы приема эрлотиниба или плацебо. За исключением случаев сыпи и диареи, НЯ в обеих группах были аналогичными, и был сделан вывод, что эрлотиниб может быть терапевтическим вариантом у тех, для кого химиотерапия признана неподходящей [132]. У пациентов, принимавших эрлотиниб, качество жизни значительно улучшилось согласно когнитивной шкале ($P = 0,0072$) и физическому функционированию ($P = 0,0024$), а также статистически значимым улучшениям в отношении боли, одышки, боли в груди, охриплости и запоров. Если бы в исследование вошли только пациенты с мутацией EGFR, можно было бы ожидать еще более очевидного преимущества. ИТК EGFR остаются хорошим вариантом для пациентов с мутацией EGFR и плохим общим состоянием.

Инсерции экзона 20 и другие редкие мутации EGFR

В отличие от мутаций чувствительности, таких как делеции экзона 19 и замена L858R, инсерции без сдвига рамки считывания в пределах экзона 20 EGFR связаны с резистентностью к ИТК EGFR, с частотой ответов менее 5% на существующие ИТК EGFR, в том числе ИТК EGFR III поколения [25, 133–136]. Инсерции в экзоне 20 являются третьим по распространен-

ности типом мутации *EGFR* и составляют 4–9% мутаций *EGFR* у пациентов с НМРЛ [25, 135, 137]. Они представляют собой гетерогенную группу из примерно 44 мутаций, которые отличаются по локализации и величине [137], а трехмерное структурное моделирование предсказывает, что они оказывают различное влияние на связывание с ИТК *EGFR* [135]. Экзон 20 *EGFR* содержит спираль α -С, за которой следует петля (рис. 1). При инсерциях экзона 20 конформация спирали α -С и Р-петли изменяется, что приводит к стерическому препятствию и сужению связывающего кармана [138]. Наиболее повреждающие мутации «горячих точек» чаще происходят на удалении от С-спирали и составляют 80–90% инсерций экзона 20 [25, 135].

Несколько препаратов показали свою эффективность у пациентов с инсерциями экзона 20 *EGFR*. Второе поколение ингибиторов белка теплового шока 90 (HSP90) (например, ганетеспиб[®] и люминеспиб[®]) продемонстрировало у пациентов с НМРЛ ограниченный эффект [139–143]. Тем не менее люминеспиб[®] проявил клиническую эффективность у пациентов с инсерцией в экзоне 20 [144, 145] со средней ВПБ 6,1 мес в одном несравнительном исследовании фазы II [146], но был ассоциирован с офтальмологической токсичностью.

Позиотиниб[®] — ИТК, который ковалентно и необратимо ингибирует *EGFR* и HER2. Уникальным его делают небольшая концевая группа и подвижное хиназолиновое ядро. Небольшой размер и подвижность позволяют избежать стерических препятствий, которые мешают действию других ИТК *EGFR* [138]. В фазе II исследования позиотиниба[®] у пациентов с НМРЛ с инсерциями в экзоне 20 *EGFR* ЧОО через 8 нед составила 58%, а подтвержденная ЧОО во время самого последнего промежуточного анализа составила 38% [147]. Медианное значение ВВП составило 5,6 мес. Следует отметить, что это была группа ранее леченных пациентов и показатель ЧОО среди тех, кто ранее получал ИТК *EGFR*, составлял 62%. Многоцентровое исследование позиотиниба[®] II фазы продолжается. Другой ИТК, AP32788 (ТАК-788), протестировали в фазе I/II исследования пациентов с мутацией *EGFR*. Из 14 пригодных для оценки пациентов у 9 пациентов (64%), которые имели ЧО (частичный ответ) или СЗ (стабилизацию заболевания), также была инсерция в экзоне 20 [148], что демонстрирует обнадеживающую эффективность в этой подгруппе пациентов. Позиотиниб[®] и AP32788 в будущем могут представлять собой важную лекарственную опцию для пациентов с мутацией в экзоне 20 *EGFR*.

Охарактеризовать редкие мутации в *EGFR* помогло внедрение технологий секвенирования следующего поколения. G719X, делецию 18 и E709X обнаружили у 3,1, 0,3 и 0,3% пациентов с раком легкого (X обозначает одну из нескольких возможных аминокислот). Мутации G719X можно найти в сочетании с мутациями S768I и L861Q, на которые приходится 1,1 и 0,9% случаев соответственно [137]. При анализе 32 пациентов с метастатическим НМРЛ с редкими *EGFR* мутациями S68I, L861Q и/или G719X (первоначаль-

но вошедших в LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) ЧОО, по данным независимого радиологического комитета, составила 66%. Из 21 пациента, показавших ответ на лечение, у 52% ответ длился год или более [149, 150]. Вследствие этого FDA в январе 2018 г. расширило показания для применения афатиниба, включив туда такие редко встречающиеся нерезистентные мутации *EGFR*. Имеются доклинические данные, позволяющие предположить, что осимертиниб также активен в отношении некоторых из этих мутаций [137]. Существует целый ряд мутаций *EGFR* с различной чувствительностью к ИТК *EGFR*, и точное выявление таких мутаций поможет оптимизировать таргетную терапию *EGFR*.

Моноклональные антитела к *EGFR*

По сравнению с ИТК *EGFR* моноклональные антитела к *EGFR* играют в лечении НМРЛ незначительную роль. Гуманизированное моноклональное антитело к *EGFR* иммуноглобулину G1, цетуксимаб, было протестировано в нескольких комбинациях и в целом показало слабый клинический успех в выборке случайно взятых пациентов с НМРЛ. У пациентов с НМРЛ III стадии добавление цетуксимаба к одновременному химиолучевому лечению и комбинации карбоплатина с паклитакселом не давало преимущества в отношении ОВ и было связано с более выраженными токсическими эффектами III степени или выше (86% по сравнению с 70%, $P < 0,0001$) [151]. В двух больших рандомизированных исследованиях фазы III изучили добавление цетуксимаба к препаратам платины при распространенном НМРЛ: FLEX у пациентов с опухолями, экспрессирующими *EGFR* по данным гистологии или цитологии и BMS099 у случайно взятых пациентов. Изменений в ВВП не наблюдалось, а преимущество в отношении ОВ составило 1,3 мес ($P = 0,04$ в исследовании FLEX и $P = 0,169$ в исследовании BMS099) [152, 153]. Позже в рандомизированном исследовании III фазы SWOG S0819, куда вошли 1313 ранее не получавших лечения пациентов с распространенным НМРЛ, добавление цетуксимаба к комбинации карбоплатина и паклитаксела (и при необходимости бевацизумаба) не привело к улучшению ОВ [154]. Анализ подгруппы пациентов с опухолями с высоким числом копий *EGFR* или амплификацией, выявленной с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH — fluorescent *in situ* hybridization), также не выявил какого-либо преимущества в отношении ОВ. Ежедневное введение, дополнительные затраты, минимальное преимущество в отношении выживаемости или его отсутствие, а также побочные эффекты (в основном сыпь III степени) привели к тому, что цетуксимаб не получил одобрения ни ЕМА, ни FDA [155].

Несмотря на отсутствие успеха в общей выборке пациентов с НМРЛ, при плоскоклеточном НМРЛ моноклональные антитела к *EGFR* показали не-

которую эффективность. Хотя плоскоклеточный НМРЛ связан с низкой частотой мутаций *EGFR*, эти мутации, как правило, имеют более высокие показатели гиперэкспрессии *EGFR* по сравнению с аденокарциномой легкого [156]. Фактически ИТК *EGFR* — эрлотиниб и афатиниб — также продемонстрировали эффективность при плоскоклеточном НМРЛ, и афатиниб получил одобрение FDA для применения у ранее получавших лечение плоскоклеточного рака легкого [157, 158]. В анализе 111 пациентов из подгруппы с предварительно заданными параметрами в SWOG S0819 с плоскоклеточной гистологией медиана ОВ в группе цетуксимаба составила 11,8 мес по сравнению с 6,1 мес в группе карбоплатина и паклитаксела (ОР = 0,58, $P = 0,007$) [154].

Нецитумумаб[®], полностью гуманизированное моноклональное иммуноглобулин G1 антитело к *EGFR* II поколения, комбинировали с гемцитабином/цисплатином у пациентов с распространенным плоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании III фазы, SQUIRE. Незначительное преимущество в отношении ОВ (11,5 мес по сравнению с 9,9 мес для только гемцитабина/цисплатина, ОР = 0,84, $P = 0,01$) наблюдалось ценой побочных эффектов выше III степени, которые были отмечены у пациентов, получавших нецитумумаб[®] (72% против 62%) [159]. В 2015 г. FDA одобрило нецитумумаб[®] в комбинации с гемцитабином и цисплатином для применения при плоскоклеточном НМРЛ [160]. Значимость антител к *EGFR* при плоскоклеточном НМРЛ спорна в свете других методов лечения, таких как комбинированная химиоиммунотерапия или доцетаксел в комбинации с рамуцирумабом [161–164]. Недавно NCCN (Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США) единогласно проголосовала за исключение нецитумумаба[®] в комбинации с гемцитабином и цисплатином из своего списка рекомендуемых методов лечения, сославшись на «токсичность, стоимость и ограниченное повышение эффективности по сравнению с цисплатином/гемцитабином» [165].

Наиболее значимой областью, где был достигнут клинический успех при применении при НМРЛ моноклональных антител к *EGFR*, является комбинация с ИТК *EGFR*. В фазе Ib исследования 126 ранее леченных пациентов, которые приобрели устойчивость к эрлотинибу или гефитинибу, комбинация афатиниба с цетуксимабом дала ЧОО 29% и медианное значение ВВП 4,7 мес (независимо от статуса мутации T790M) [166, 167]. Это позволяет предположить, что во время приобретенной устойчивости у определенной части пациентов сохраняется зависимость от *EGFR*-опосредованного сигнала, которую возможно преодолеть с помощью двойной блокады *EGFR*. Поскольку осимертиниб в различных исследованиях показал улучшенный профиль эффективности и токсичности по сравнению с афатинибом, сейчас идут по меньшей мере три продолжающихся исследования фазы I осимертиниба в комбинации с нецитумумабом[®] [168].

Добавление химиотерапии к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* первой линии

Было выдвинуто предположение, что добавление к ИТК EGFR химиотерапии может отодвинуть во времени появление приобретенной резистентности. Первым исследованием, в котором сделали оценку ИТК EGFR в комбинации с химиотерапией по сравнению с исключительно ИТК EGFR в выборке пациентов с мутациями в *EGFR*, стало рандомизированное исследование фазы II, проведенное в Азии. В исследование вошел 191 пациент, страдающий распространенным НМРЛ с активирующими *EGFR* мутациями. Участники исследования получали либо пеметрексед с gefитинибом, либо только gefитиниб [169]. Комбинированное лечение увеличило ВВП до 15,8 мес по сравнению с 10,9 мес. Такой результат вызывал интерес, но оказался статистически незначимым (ОР = 0,68, $P = 0,18$). Продолжается подтверждающее исследование III фазы, AGAIN (JCOG1404/WJOG8214L), в котором пациенты случайным образом распределены либо в группу gefитиниба, либо в группу gefитиниба в комбинации с цисплатином и пеметрекседом в качестве терапии первой линии. В настоящее время неясно, дает ли добавление химиотерапии к ИТК EGFR преимущество, и ИТК EGFR в качестве монотерапии остается стандартом терапии первой линии [165].

Добавление бевацизумаба к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR*

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR*). Показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии улучшает ОВ и ВВП у пациентов с НМРЛ [170, 171]. В двойном слепом исследовании III фазы (BeTa) случайным образом выбранные пациенты с распространенным НМРЛ, ранее получавшие лечение, были рандомным образом распределены либо в группу бевацизумаба и эрлотиниба, либо исключительно эрлотиниба. Добавление бевацизумаба к эрлотинибу привело к минимальному преимуществу в отношении ВВП — 3,4 мес по сравнению с 1,7 мес с исключительно эрлотинибом (ОР 0,62, 95% ДИ 0,52–0,75), без какого-либо преимущества в отношении ОВ [172]. Последующий анализ подгруппы в этой выборке не продемонстрировал какого-либо преимущества в отношении ВВП или ОС среди пациентов с мутациями *EGFR* [172].

Более многообещающие результаты были получены в дальнейших исследованиях, в которых проспективно изучалось применение бевацизумаба с ИТК EGFR у пациентов, выбранных по критерию наличия мутаций *EGFR*. В рандомизированном исследовании фазы II (J025567) в качестве первой линии терапии комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у пациентов с акти-