

Алина Андреевна Коломейцева<sup>1</sup>, Илья Михайлович Гагарин<sup>2</sup>,  
Валерия Васильевна Мочальникова<sup>3</sup>, Наталья Николаевна Мазуренко<sup>4</sup>,  
Вера Андреевна Горбунова<sup>5</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

<sup>1</sup>Врач, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup>Аспирант, лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24, стр. 15)

<sup>3</sup>Врач, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии  
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>4</sup>Профессор, г. б. н., заведующая, лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза  
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24, стр. 15)

<sup>5</sup>Профессор, г. м. н., заведующая, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии  
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии  
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии, Коломейцева Алина Андреевна;  
e-mail: almed2002@mail.ru

Целью работы являлась оценка эффективности эрлотиниба и gefитиниба при НМРЛ в зависимости от мутаций генов *EGFR* и *KRAS*. В исследование включены 86 больных. Анализ мутаций в 19-м и 21-м экзонах *EGFR* и во 2-м экзоне *KRAS* проведен с помощью секвенирования. ДНК из опухолевой ткани получена путем микродиссекции архивных срезов биопсийного материала. Частота ремиссий составила 18,8% (при аденокарциноме — 25%, при плоскоклеточном раке — 3,8%;  $p = 0,04$ ). Медиана времени до прогрессирования достигала 5,3 мес, медиана общей продолжительности жизни — 13,3 мес. Некурящие больные жили дольше, чем курильщики, — 19,4 и 6,4 мес соответственно ( $p = 0,04$ ). Мутации в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* обнаружены в 31,6% случаев: делеции в 19-м экзоне (23,7%) и замены L858R в 21-м экзоне гена *EGFR* (7,9%). Мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* обнаружены у 10,5% больных. Медиана времени до прогрессирования у больных с мутациями гена *EGFR* составила 13,8 мес, у больных без таковых — 2,7 мес ( $p = 0,05$ ), медиана общей продолжительности жизни у больных с мутациями гена *EGFR* — 21,3 мес, без мутаций — 6,8 мес ( $p = 0,5$ ). Ингибиторы тирозинкиназ обладают умеренной эффективностью при немелкоклеточном раке легкого, однако их назначение оправдано, главным образом, при мутациях гена *EGFR*.

**Ключевые слова:** ген *EGFR*, ген *KRAS*, эрлотиниб, gefитиниб, немелкоклеточный рак легкого.

Ежегодно в мире раком легкого (РЛ) заболевают 1—1,2 млн человек, и РЛ остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 63 тыс. новых случаев РЛ, что составляет в структуре заболеваемости у мужчин 22% и у женщин 4%. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех случаев РЛ [1; 2]. Высокая заболеваемость и смертность, а также большой процент больных

с диссеминированным опухолевым процессом обуславливают необходимость изучения и разработки новых схем и режимов лечения с применением современных противоопухолевых препаратов в различных комбинациях. В настоящее время химиотерапия на основе препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) в комбинации с цитотоксическими препаратами третьего поколения (гемцитабин, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин) является стандартным подходом к лечению больных рецидивным и метастатическим НМРЛ, находящихся в удовлетворительном состоянии [3].

Дальнейшее улучшение результатов лечения распространенного НМРЛ стало возможным с развитием

молекулярной онкологии, изучением ключевых механизмов канцерогенеза и, как следствие, созданием новых препаратов, обладающих мощным терапевтическим потенциалом за счет избирательного повреждающего действия на опухолевую ткань и минимальной токсичности. Эффекты данных препаратов направлены на инактивацию рецепторов факторов роста с целью нарушения механизмов передачи ростового сигнала в опухоли, подавления пролиферации, дифференцировки и ангиогенеза [4].

Благодаря развитию молекулярно-генетических методов диагностики появилась возможность выявлять точки приложения (мишени) для лечения новыми противоопухолевыми препаратами, которые будут наиболее эффективны у конкретного больного, и максимально индивидуализировать терапевтический подход к лечению НМРЛ.

Открытие соматических мутаций гена *EGFR* явилось ключевым моментом в разработке стратегии лечения НМРЛ и привело к появлению нового молекулярного показателя чувствительности опухоли легкого к ингибиторам тирозинкиназ (ИТ). Хотя в настоящее время известно о многих мутациях гена рецептора, лишь часть из них ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам *EGFR*. В мае 2004 г. две группы исследователей сообщили, что практически у всех пациентов, получающих эффект от лечения gefитинибом, были обнаружены мутации гена *EGFR* в ткани опухоли. Впоследствии исследователи из Нью-Йорка также обнаружили мутации гена *EGFR* в опухолях у пациентов, которые успешно лечились gefитинибом и эрлотинибом [5]. Полученные результаты спровоцировали целую волну фундаментальных исследований с ингибиторами гена *EGFR*. Самыми частыми мутациями гена *EGFR*, связанными с чувствительностью к ИТ и составляющими 85—90% всех мутаций, являются делеции аминокислот Glu-746 — Ala-750 в 19-м экзоне (60% всех мутаций) и точечная мутация L858R в 21-м экзоне (25% всех мутаций) [6].

Целью нашей работы являлась оценка эффективности эрлотиниба и gefитиниба у больных распространенным НМРЛ в общей популяции и с наличием мутаций генов *EGFR* и *KRAS* в опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Клиническая часть

Клиническая часть исследования проводилась на базе отделения химиотерапии и отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

В исследование включали больных неоперабельным или рецидивным НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование на фоне стандартных режимов химиотерапии первой и/или второй линии. Исключение составляли пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, у которых имелись противопоказания к традиционному лекарственному лечению. Таким больным ИТ назначали в качестве терапии первой линии.

В исследование были включены 86 больных с цитологически или морфологически подтвержденным НМРЛ. Все больные были разделены на 2 группы: получающие gefитиниб — 55 (64%) и получающие эрлотиниб — 31 (36%).

## Генетическое тестирование

Генетические исследования проводили в лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Был выполнен анализ мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* и во 2-м экзоне гена *KRAS* у 38 пациентов с НМРЛ. Опухолевая ДНК была выделена путем микродиссекции архивных срезов биопсийного материала, полученного в ходе предшествующего хирургического вмешательства. Анализ мутаций проводили в полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 (О. Ю. Реброва, 2003). Достоверность различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , в случае малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Кривые выживаемости были построены по методу Каплана—Майера, для сравнения между группами использовали логранговый критерий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клиническая часть

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 1.

Средняя продолжительность лечения ИТ составила 7,8 мес. Расчеты эффективности проводили на всю группу больных в целом.

Всего было зарегистрировано 2 (2,3%) полные ремиссии и 14 (16,5%) частичных. Стабилизация болезни отмечена у 35 (41,2%) больных. Таким образом, общая эффективность лечения (полные и частичные ремиссии) составила 18,8%, контроль роста опухоли (полные и частичные ремиссии, стабилизация процесса) — 60%. Прогрессирование болезни на фоне лечения наблюдалось у 34 (40%) больных.

К моменту анализа прогрессирование было зарегистрировано у 74 больных, 63 умерли. Медиана времени до прогрессирования равнялась 5,3 мес, медиана общей продолжительности жизни — 13,3 мес. Годичная общая выживаемость составила 53%.

В работе был проведен анализ зависимости эффективности лечения, времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни от клинических факторов: анамнеза курения, пола и морфологического варианта опухоли (табл. 2).

Эффективность терапии не зависела от анамнеза курения ( $p = 0,06$ ) и пола больных ( $p = 0,1$ ). Влияние на непосредственный результат лечения оказал только морфологический тип опухоли. Оказалось, что у больных, чья опухоль была представлена аденокарциномой, эффективность лечения составила 25%, тогда как у больных плоскоклеточным РЛ — всего 3,8% ( $p = 0,04$ ).

У некурящих больных показатели времени до прогрессирования были лучше, чем у курильщиков, — 8,2 и 3,9 мес ( $p = 0,09$ ). Некурящие больные жили достоверно дольше, чем курильщики, — 19,4 и 6,4 мес соответственно ( $p = 0,04$ ).

Была выявлена зависимость отдаленных результатов лечения от половой принадлежности больных. Медиана времени до прогрессирования у мужчин составила 3,2 мес, тогда как у женщин она достигла 8,5 мес

Таблица 1

**Краткая характеристика больных (n = 86)**

Характеристика	Абс. число	%
Препарат		
гефитиниб	55	64
эрлотиниб	31	36
Средний возраст, годы	60	—
Пол		
мужчины	56	65
женщины	30	35
Курение		
курильщики	30	35
некурящие	48	56
бывшие курильщики	8	9
Гистологический вариант опухоли		
аденокарцинома	60	70
плоскоклеточный рак	25	29
смешанный вариант	1	1
III и IV стадии заболевания	58	67
Прогрессирование заболевания после радикальных операций	28	33
Функциональный статус ECOG		
0/1	53	62
2	33	38
Линия лечения		
первая	5	6
вторая	45	52
третья и более	36	42

( $p = 0,02$ ). Общая выживаемость составила 8,5 мес у мужчин и 21,5 мес — у женщин ( $p = 0,03$ ). Морфологический

вариант опухоли не влиял на время до прогрессирования ( $p = 0,9$ ) и выживаемость больных ( $p = 0,2$ ).

Переносимость лечения оказалась удовлетворительной. Наиболее часто встречались кожная токсичность (63%) и диарея (17,4%). Кроме того, отмечались слабость (15,1%) и снижение аппетита (16,3%). Изменения кожи проявлялись ее сухостью, зудом, покраснением, сыпью. Кроме того, у одного пациента отмечено нечастое осложнение в виде изменений ногтей фаланг по типу паронихий. В большинстве случаев высыпания появлялись на 1—2-й неделе лечения и самостоятельно уменьшались или исчезали через несколько месяцев приема ИТ. Иногда требовалась косметическая и/или медикаментозная коррекция кожных проявлений. В нашей работе не отмечено тяжелой токсичности, при которой требовалась стойкая отмена препаратов. Из токсических проявлений 3-й степени наблюдались только изменения кожи (4,6%), которые были успешно купированы после перерыва в лечении и назначения соответствующей симптоматической терапии. Ни в одном из случаев не было легочной токсичности, а также не отмечено влияния ИТ на показатели крови. Кроме того, не было больных, которым требовалась бы стойкая отмена препарата в связи с токсичностью.

**Данные генетического тестирования**

Был проведен анализ мутаций генов *EGFR* (19-й и 21-й экзоны) и *KRAS* в опухолевой ДНК у 38 больных НМРЛ. Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 3.

Мутации гена *EGFR* найдены у 12 (31,6%) пациентов, делеции в 19-м экзоне (чаще L747—T751) *EGFR* — у 9 (23,7%) (табл. 4), точечная мутация в 21-м экзоне (L858R) *EGFR* — у 3 (7,9%). Мутации гена *EGFR* определялись у 7 (58%) женщин и 5 (42%) мужчин. У всех 12 (100%) больных выявлена аденокарцинома легкого. Некурящими были 11 (92%) пациентов, один (8%) — бывший курильщик.

Мутация во 2-м экзоне *KRAS* (миссенс-мутация Gly12) обнаружена у 4 (10,5%) больных НМРЛ: в 3 аденокарциномах и одном плоскоклеточном РЛ. У одного больного найдена как делеция в 19-м экзоне *EGFR*, так и мутация во 2-м экзоне *KRAS*.

Оценка непосредственной эффективности лечения проведена у всех пациентов с мутациями гена *EGFR*. Общая эффективность лечения составила 41,6%, стабилизация болезни — 33%, контроль роста опухоли — 74,6%.

Эффективность лечения у пациентов с отсутствием мутаций гена *EGFR* выглядела следующим образом: объективный эффект отмечен у 2 (7,7%), стабилизация болезни — у 6 (23%), прогрессирование болезни — у 18 (69,3%). Контроль роста опухоли отмечался у 8 (30,7%) пациентов.

Хотя у больных с мутациями гена *EGFR* выявлена более высокая эффективность лечения, при сравнительной оценке в группах не было найдено статистически значимых различий в объективном ответе ( $p = 0,06$ ) и контроле роста опухоли ( $p = 0,1$ ).

Медиана времени до прогрессирования у больных с мутациями гена *EGFR* составила 13,8 мес, тогда как у больных без таковых — 2,7 мес. Данные различия имеют выраженную тенденцию к статистической значимости

( $p = 0,05$ ). Больные с мутациями *EGFR* жили дольше — в среднем 21,3 мес, в то время как больные без мутаций — 6,8 мес. Однако различия были статистически незначимыми ( $p = 0,5$ ) (см. рисунок).

У 3 из 4 больных с мутацией гена *KRAS* в опухоли отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения ингибиторами гена *EGFR*. У одного пациента с сочетанной мутацией генов *EGFR* и *KRAS* получен частичный эффект.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе эффективность используемых препаратов в общей популяции больных была умеренной и составила 20%. Эти данные не противоречат результатам, полученным в крупных рандомизированных исследованиях [7—11]. Кроме того, отмечен высокий уровень контроля роста опухоли — 60%. Медиана времени до прогрессирования составила 5,3 мес, медиана продолжительности жизни — 13,3 мес. Полученные результаты лечения несколько лучше, чем в рандомизированных исследованиях с эрлотинибом и gefитинибом, в которых время до прогрессирования и продолжительность жизни не превышали 3 и 8 мес соответственно [12—14]. В табл. 5 представлены наши результаты по сравнению с данными литературы.

В большинстве проведенных исследований при подгрупповом анализе выявлен ряд прогностических факторов эффективного лечения ИТ. К ним относят женский пол, отсутствие курения в анамнезе, принадлежность к монголоидной расе и наличие аденокарциномы легкого.

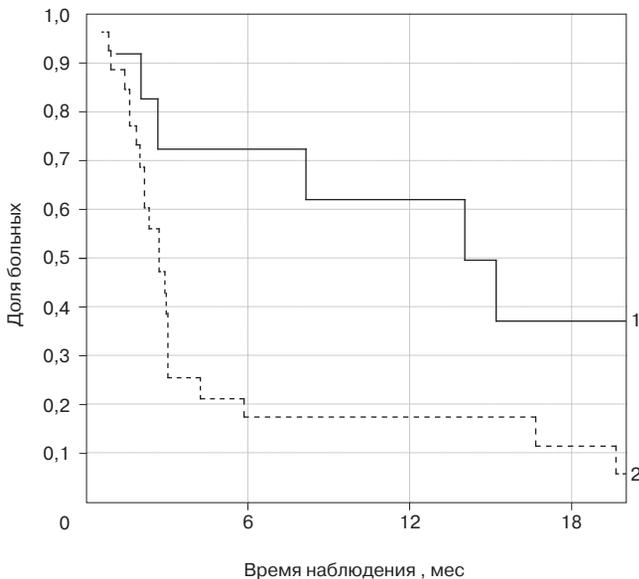
В плацебо-контролируемом исследовании BR.21 с эрлотинибом при подгрупповом многофакторном анализе статистически значимое влияние на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость оказывал только статус курения. Другие перечисленные клинические факторы не влияли на отдаленные результаты

лечения. Однако все они достоверно улучшали непосредственную эффективность лечения эрлотинибом по сравнению с плацебо [14]. В аналогичном исследовании ISEL с gefитинибом также было получено повышение эффективности лечения у некурящих, у больных, страдающих аденокарциномой, у женщин и представителей монголоидной расы, однако достоверно дольше жили некурящие ( $p = 0,012$ ) и представители монголоидной расы ( $p = 0,01$ ) [15].

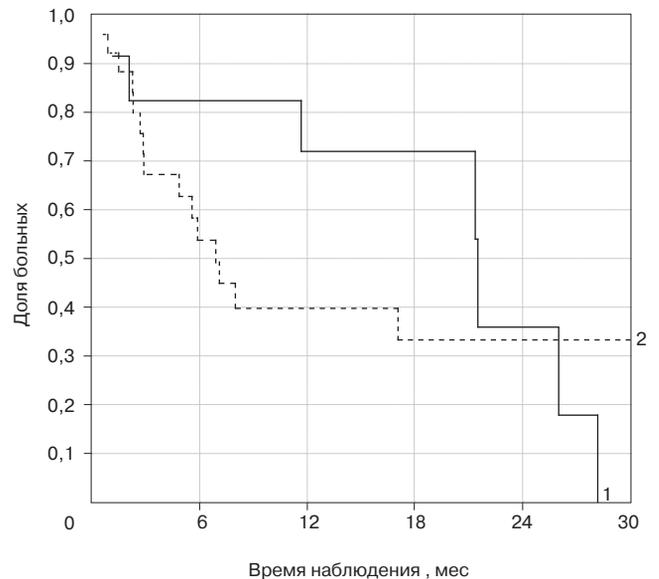
В нашей работе при анализе непосредственных результатов лечения оказалось, что больные аденокарциномой отвечают на терапию эрлотинибом и gefитинибом лучше, чем больные плоскоклеточным РЛ ( $p = 0,04$ ).

При анализе зависимости отдаленных результатов лечения от клинических характеристик больных была выявлена статистически значимая корреляция между выживаемостью и анамнезом курения. Некурящие больные жили дольше, чем курильщики ( $p = 0,04$ ). Кроме того, обнаружена зависимость результатов лечения от половой принадлежности больных. У женщин выживаемость была достоверно выше, чем у мужчин. Однако морфологический вариант опухоли не влиял на отдаленные результаты ( $p = 0,2$ ). Таким образом, полученные нами результаты хорошо согласуются с данными литературы.

Нами проведен генетический анализ ДНК из опухолевой ткани больных распространенным НМРЛ. Мутации гена *KRAS* в опухоли выявлены лишь у 4 (10,5%) больных. Как уже упоминалось, частота мутаций гена *KRAS* при НМРЛ выше полученной нами и составляет 15—25%. Наиболее часто они определяются у пациентов, страдающих аденокарциномой, у курильщиков и представителей европеоидной расы и, как правило, являются взаимно исключаящими с мутациями гена *EGFR* [16; 17]. В нашем исследовании у одного больного было обнаружено сочетание мутаций *EGFR* и *KRAS*. Впоследствии пациент получал лечение gefитинибом с частичным эффектом.



А



Б

**Рисунок. Отдаленные результаты лечения в зависимости от наличия мутаций гена *EGFR*. 1 — есть; 2 — нет. А. Время до прогрессирования. Б. Общая выживаемость.**

Таблица 2

**Результаты лечения ИТ (эрлотинибом и гефитинибом) больных распространенным НМРЛ в зависимости от клинико-морфологических факторов (n = 86)<sup>a</sup>**

Характеристика	Общая эффективность	МВДП, мес	Медиана общей продолжительности жизни, мес
Пол			
мужчины	56 (65)	12,5%	3,2
женщины	30 (35)	30%	8,5
Курение			
курильщики	30 (35)	6,6%	3,9
некурящие и бывшие курильщики	48 (56) и 8 (9)	25%	8,2
Гистологический вариант опухоли			
аденокарцинома	60 (70)	25%	5,5
плоскоклеточный рак	26 (30)	3,8%	4,2

МВДП — медиана времени до прогрессирования.

<sup>a</sup> В скобках указаны проценты.

В литературе описаны единичные случаи конкурентного присутствия этих мутаций в опухоли [18]. Мутации гена *KRAS* часто сочетаются с отсутствием чувствительности к ингибиторам EGFR. Действительно, у 3 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения.

При генетическом тестировании у 12 больных обнаружены активирующие мутации гена *EGFR*. Обращает внимание достаточно высокая частота мутаций гена — 31,6%, при этом преобладают делеции в 19-м экзоне — 23,7%. Точечная мутация L858R обнаружена лишь у 3 (7,9%) больных. Частота соматических мутаций гена *EGFR*, описанная в клинических испытаниях, варьирует и, как правило, зависит от стран, в которых проводятся исследования, и расы пациентов. У представителей европеоидной расы стран Европы и Северной Америки частота соматических повреждений гена составляет 10—16% [19—22]. В странах Азии этот показатель достигает 60% [23]. В немногочисленных работах, проведенных в России, частота мутаций составляет 20% [24; 25].

В работе выполнена сравнительная оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов лечения эрлотинибом и гефитинибом у пациентов в зависимости от наличия мутаций гена *EGFR*. Следует отметить, что эффективность лечения больных с мутациями была умеренной и составила всего 41,6%. В большинстве

подобных исследований, в которых пациенты с мутациями гена *EGFR* получали ИТ, эффект от лечения наблюдался как минимум в 50% случаев [26]. Исключениями можно считать два плацебо-контролируемых исследования ISEL и BR.21, в которых при ретроспективном анализе результатов частота объективного ответа на препараты у пациентов с мутациями была сравнима с полученной в нашей работе — 37,5 и 27% соответственно [27; 28]. Эффективность лечения у пациентов без мутаций гена *EGFR*, напротив, была ожидаемой и составила 7,7%. Стабилизация болезни зарегистрирована в 23% случаев. Несомненно, у больных с мутациями гена *EGFR* выявлены более высокие показатели эффективности лечения. Хотя при сравнительной оценке в группах не было найдено статистически значимых различий по объективному ответу, намечена стойкая тенденция к улучшению непосредственных результатов лечения ИТ пациентов с распространенным НМРЛ, у которых в опухоли имелись активирующие мутации гена *EGFR*.

При анализе времени до прогрессирования и медианы общей продолжительности жизни также отмечена выраженная тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения ИТ у пациентов с соматическими повреждениями гена *EGFR*. У больных без таковых прогрессирование болезни наступало раньше, чем у больных с мутациями. Подобная картина наблюдалась и в отношении общей

Таблица 3

**Характеристика больных НМРЛ, прошедших генетическое тестирование и получавших лечение ингибиторами гена EGFR (n = 38)**

Характеристика	Абс. число	%
Препарат		
гефитиниб	33	86,8
эрлотиниб	5	13,2
Пол		
мужчины	23	60,5
женщины	15	39,5
Курение		
курильщики	8	21
некурящие	27	71
бывшие курильщики	3	8
Гистологический вариант опухоли		
аденокарцинома	32	84,2
плоскоклеточный рак	6	15,8

Таблица 4

## Типы делеций в 19-м экзоне гена EGFR

№		741 757
	WT	PVAIKELREATSPKANK
3	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
4	Del 747L — S752	PVAIKE-----PKANK
12	Del 746E — S751 ins V	PVAIK-----VPKANK
13	Del 746E — A750	PVAIK-----TSPKANK
20	Del 747L — T751 ins Q	PVAIKE----QSPKANK
31	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
41	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
42	Del 747L — T751 ins A	PVAIKE----ASPANK
44	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
47	Del 746E — K754	PVAIK-----ANK
51	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
52	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
	WT	PVAIKELREATSPKANK
		741 757

выживаемости. Больные без мутаций гена *EGFR* жили меньше, чем больные с мутациями.

## ВЫВОДЫ

Все изложенное позволяет сделать вывод, что мутации гена *EGFR* следует рассматривать как важный прогностический фактор эффективности лечения ИТ. По нашему мнению, стратегия расширения масштабов генетического скрининга позволит повысить частоту вы-

явления мутаций гена *EGFR*. Данный подход особенно оправдан у женщин, некурящих больных и пациентов, страдающих неплоскоклеточными формами НМРЛ. Дальнейшие генетически ориентированные исследования помогут максимально индивидуализировать лечебный процесс у конкретного больного и достичь высоких результатов противоопухолевой терапии при распространенном НМРЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (прил. 1). — С. 8—152.
2. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for NCSLC. Part 1: early stage disease // *Oncology*. — 2003. — Vol. 17. — P. 357—364.
3. Socinski M. A. The role of chemotherapy in the treatment of unresectable stage III and IV non-small cell lung cancer // *Respir. Care Clin.* — 2003. — Vol. 9. — P. 207—236.
4. Носов Д. А. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи целенаправленной терапии // Матер. VIII Рос. онкол. конгр., Москва, 2004.
5. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib / Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 13 306—13 311.
6. Epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody down-regulates mutant receptors and inhibits tumors expressing EGFR mutations / Marianela P.-T., Guix M., Gonzalez A., Arteaga C. L. // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, N 52. — P. 40 183—40 192.
7. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer / Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J. Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R. P., Baselga J. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2237—2246.
8. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation / Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A., Kaukel E., Roubec J., De Rosa F., Milanowski J., Karnicka-Mlodkowska H., Pesek M., Serwatowski P., Ramlau R., Janaskova T., Vansteenkiste J., Strausz J., Manikhas G. M., Von Pawel J. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1545—1552.
9. Giaccone G. The Potential of Antiangiogenic Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 7. — P. 1961—1970.
10. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants / Greulich H., Chen T. H., Feng W., Jänne P. A., Alvarez J. V., Zappaterra M., Bulmer S. E., Frank D. A., Hahn W. C., Sellers W. R., Meyerson M. // *PLoS Med.* — 2005. — Vol. 2. — P. 313.
11. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for NCSLC. Part 1: early stage disease // *Oncology*. — 2003. — Vol. 17. — P. 357—364.
12. Mendelson J., Baselga H. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 2787—2799.

Таблица 5

## Эффективность терапии ИТ у больных НМРЛ: сравнение с данными литературы

Показатель	Собственные данные	R. H. Fred, 2006 (ISEL)	A. Frances, 2005 (BR.21)	T. S. Mok, 2009 (IPASS)
Общая эффективность, %	18,8	8	8,9	43
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,3	3	2,2	5,7
Медиана выживаемости, мес	13,3	5,6	6,7	18,6

13. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / Hirsch F. R., Varella-Garcia M., Bunn P. A. Jr, Franklin W. A., Dziadziuszko R., Thatcher N., Chang A., Parikh P., Pereira J. R., Ciuleanu T., von Pawel J., Watkins C., Flannery A., Ellison G., Donald E., Knight L., Parums D., Botwood N., Holloway B. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 5034—5042.
14. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer / Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E. H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezzak A., Clark G., Santabárbara P., Seymour L. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 123—132.
15. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) / Thatcher N., Chang A., Parikh P., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., von Pawel J., Thongprasert S., Tan E. H., Pemberton K., Archer V., Carroll K. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1527—1537.
16. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib / Pao W., Wang T. Y., Riely G. J., Miller V. A., Pan Q., Ladanyi M., Zakowski M. F., Heelan R. T., Kris M. G., Varmus H. E. // *PLoS Med.* — 2005. — Vol. 2. — P. 57—61.
17. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer / Coate L. E., John T., Tsao M. S., Shepherd F. A. // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1001—1010.
18. Multiplicity of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with tyrosine kinase inhibitors / Benešová L., Minarik M., Jancarikova D., Belsanova B., Pesek M. // *Anticancer Res.* — 2010. — Vol. 30, N 5. — P. 1667—1671.
19. Hicklin D. J., Ellis L. M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1011—1027
20. Final results of a phase II trial of erlotinib in chemo-naive women with advanced pulmonary adenocarcinoma / Jackman D., Lindeman N. I., Lucca J., Morse L. K., Rabin M. S., Marcoux J. P., Huberman M., Johnson B. E., Janne P. A. // Abstract A3.413th World Conference on Lung Cancer, 2009.
21. Phase II Clinical Trial of Chemotherapy-Naive Patients  $\geq$  70 Years of Age Treated With Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / Jackman D. M., Yeap B. Y., Lindeman N. I., Fidias P., Rabin M. S., Temel J., Skarin A. T., Meyerson M., Holmes A. J., Borrás A. M., Freidlin B., Ostler P. A., Lucca J., Lynch T. J., Johnson B. E., Janne P. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 760—766.
22. Mendelson J., Baselga H. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2787—2799.
23. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma / Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S., Yang C. H., Chu D. T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J. J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E. L., Watkins C. L., Armour A. A., Fukuoka M. N. // *Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 36. — P. 947—957.
24. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR / Моисеенко В. М., Проценко С. А., Семенов И. И., Моисеенко Ф. В., Левченко Е. В., Мацко Д. Е., Иванцов А. О., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В., Того А. В., Имянитов Е. Н. // *Современ. онкол.* — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 60—66.
25. Моисеенко Ф. В. Молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для определения эффективной лекарственной терапии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — С.-Пб., 2009.
26. Nguyen K. S., Kobayashi S., Costa D. B. Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers Dependent on the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway // *Clin. Lung Cancer.* — 2009. — Vol. 10, N 4. — P. 281—289.
27. Role of KRAS and EGFR As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 / Zhu C. Q., da Cunha Santos G., Ding K., Sakurada A., Cutz J. C., Liu N., Zhang T., Marrano P., Whitehead M., Squire J. A., Kamel-Reid S., Seymour L., Shepherd F. A., Tsao M. S. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 4268—4275.
28. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome / Tsao M. S., Sakurada A., Cutz J. C., Zhu C. Q., Kamel-Reid S., Squire J., Lorimer I., Zhang T., Liu N., Daneshmand M., Marrano P., da Cunha Santos G., Lagarde A., Richardson F., Seymour L., Whitehead M., Ding K., Pater J., Shepherd F. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 133—144.

Поступила 15.02.2011

*Alina Andreyevna Kolomeytseva<sup>1</sup>, Ilya Mikhailovich Gagarin<sup>2</sup>,  
Valeria Vasilievna Mochalnikova<sup>3</sup>, Natalia Nikolayevna Mazurenko<sup>4</sup>,  
Vera Andreyevna Gorbunova<sup>5</sup>*

## **EFFICACY OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) INHIBITORS IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

<sup>1</sup> *Oncologist, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

<sup>2</sup> *Postgraduate Student, Oncogenomics Laboratory, Carcinogenesis Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

<sup>3</sup> *Pathologist, Human Tumor Pathology Department, Clinical Oncology Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

<sup>4</sup> *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Oncogenomics Laboratory, Carcinogenesis Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

<sup>5</sup> *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Kolomeytseva Alina Andreyevna, Chemotherapy Department,  
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;  
e-mail: almed2002@mail.ru

The purpose of this study was to assess efficacy of erlotinib and gefitinib with respect to *EGFR* and *KRAS* mutation status of NSCLC patients. The study population consisted of 86 patients. Analysis of mutations in *EGFR* exons 19 and 21 and in *KRAS* exon 2 was made using sequencing. Tumor tissue DNA was obtained by microdissection of archive biopsies. Response rate was 18.8% (25% in adenocarcinoma and 3.8% in squamous cell carcinoma;  $p = 0.04$ ). Median time to progression reached 5.3 months, median overall survival was 13.3 months. Never smokers had a longer survival than smokers: 19.4 vs. 6.4 months respectively ( $p = 0.04$ ). *EGFR* mutations in exons 19 and 21 were found in 31.6% of patients including deletion in exon 19 (23.7%) and L858R substitution in *EGFR* exon 21 (7.9%). Mutations in *KRAS* exon 2 were discovered in 10.5% of cases. Median time to progression was 13.8 months in *EGFR* mutation-positive vs. 2.7 months in mutation-negative patients ( $p = 0.05$ ), median survival was 21.3 months in *EGFR* mutation-positive vs. 6.8 months in mutation-negative cases ( $p = 0.5$ ). Tyrosine kinase inhibitors demonstrated a moderate efficacy in non-small cell lung cancer and their use is reasonable mainly in patients with *EGFR* mutations.

**Key words:** *EGFR*, *KRAS*, erlotinib, gefitinib, non-small cell lung cancer.