

Адъювантная таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого с мутациями в гене EGFR

Е.А. Филиппова, А.М. Ложкина, А.О. Черемных, С.В. Орлов, д.м.н., проф., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Елена Александровна Филиппова, helen-doc@mail.ru

Для цитирования: Филиппова Е.А., Ложкина А.М., Черемных А.О., Орлов С.В. Адъювантная таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого с мутациями в гене EGFR // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-26-30

Таргетная терапия кардинально изменила подходы к ведению пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с драйверными мутациями. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ позволило продлить и улучшить качество жизни больных с поздними стадиями. Однако, несмотря на высокую потребность в новых методах лечения, для пациентов с НМРЛ ранних стадий за последние полтора десятилетия изменений не произошло. Адъювантная химиотерапия на основе препаратов платины продемонстрировала лишь умеренное преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости, при этом рецидив отмечается более чем у половины пациентов. В рутинной клинической практике лишь около 40% пациентов получают адъювантную химиотерапию. Из них от трети до половины не получает полное число циклов. Это послужило основанием для исследования таргетной терапии в адъювантном режиме. В данном аспекте наиболее изучены ингибиторы тирозинкиназы. О них и пойдет речь в обзоре.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адъювантная таргетная терапия, мутации в гене EGFR, осимертиниб

Введение

Рак легкого – заболевание, характеризующееся высокой распространенностью и летальностью во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2040 г. число ежегодно выявляемых случаев заболевания увеличится с 2,21 до 3,63 млн [1]. Необходимо отметить, что данная патология относится к пяти наиболее высокочастотным для здравоохранения онкологическим заболеваниям. Так, с 2010 по 2020 г. только в США расходы на лечение рака легкого возросли до 15 млрд долларов в год [2]. В аспекте влияния различных злокачественных новообразований на утрату трудоспособности рак легкого занимает первое место [3]. Только раннее выявление заболевания и радикальное лечение позволяют рассчитывать на излечение и экономят ресурсы здравоохранения [4, 5].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого [6]. За последние два десятилетия количество терапевтических опций при распространенном НМРЛ существенно возросло благодаря расширению знаний о биологии опухоли [7]. Внедрение в клиническую практику таргетной и иммунотерапии способствовало увеличению выживаемости и качества жизни больных [8]. Успехи в лечении пациентов с метастатическим НМРЛ заставляют задуматься о возможности применения этих препаратов при НМРЛ ранних стадий.

Примерно трети пациентов с НМРЛ может быть проведено радикальное хирургическое лечение [9–11]. Однако из-за агрессивного течения НМРЛ доля рецидивов после операции остается высокой [12, 13]. Из 100 пациентов у 50–60 после полной резекции возникнет рецидив, шестеро из них проживут пять лет после рецидива. В среднем рецидив развивается в первые два года после операции [14–19]. Более чем у 80% пациентов уже при первом рецидиве заболевания выявляются отдаленные метастазы, чаще в головном мозге (до 41% случаев) [20]. Таким образом, пациентам после радикального хирургического вмешательства требуется дополнительное лечение.

У пациентов с НМРЛ ранних стадий единственной терапевтической опцией остаются дуплеты на основе препаратов платины. В рутинной клинической практике лишь около 40% больных получают адъювантную химиотерапию [21]. Из них от трети до половины не получают полное число циклов. Несмотря на проведенную адъювантную химиотерапию, более чем в 30% случаев возникают отдаленные метастазы [21, 22]. Кроме того, на фоне такой терапии не снижается частота метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС) [23]. Все это послужило предпосылкой для исследования таргетной терапии в адъювантном режиме. В этом аспекте наиболее изучены ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) EGFR.

Таблица 1. Исследования ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

Исследование, авторы, год публикации, ссылка	Фаза	Количество пациентов	Стадия опухоли	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Итоговый результат
SELECT Pennell N.A., Neal J.W., Chafit J.E. et al., 2019 [24]	II	100	I–IIIA	ХТ ± ЛТ → эрлотиниб	–	Преимущество в отношении БРВ по сравнению с историческим контролем
Xie H., Wang H., Xu L. et al., 2018 [25]	Ретроспективный анализ	104	II–IIIA	Гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
ADJUVANT/CTONG1104 Wu Y.-L., Zhong W., Wang Q. et al., 2020 [26]	II	222	II–IIIA	Гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
EVAN Yue D., Xu S., Wang Q. et al., 2017 [27]	II	102	IIIA	Эрлотиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ; незрелые данные об ОВ
RADIANT Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E.E. et al., 2015 [28]	III	973	IV–IIIA	ХТ → эрлотиниб	Плацебо	Преимущество в отношении БРВ; незрелые данные об ОВ
Lv C., An C., Feng Q. et al., 2015 [29]	Ретроспективный анализ	138	I–IIIA	Ингибиторы тирозинкиназы EGFR	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
Li N., Ou W., Ye X. et al., 2014 [30]	II	60	IIIA–N2	ХТ → гефитиниб	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
BR19 Goss G.D., O'Callaghan C., Lorimer I. et al., 2013 [31]	III	503	IV–IIIA	Гефитиниб	Плацебо	Не выявлено преимуществ в отношении ОВ или БРВ
Waterhouse D.M., Hainsworth J.D., Greco F.A. et al., 2012 [32]	II	106	IV–IIIA	ХТ → эрлотиниб	ХТ	Не выявлено преимуществ в отношении ОВ или БРВ
Janjigian Y.Y., Park B.J., Zakowski M.F. et al., 2011 [33]	Ретроспективный анализ	167	I–III	ХТ → ингибиторы тирозинкиназы EGFR	ХТ	Преимущество в отношении БРВ, но не ОВ
Tsuboi M., Kato H., Nagai K. et al., 2005 [34]	III	38	I–IIIA	Гефитиниб	Плацебо	Данные о выживаемости отсутствуют

Примечание. ХТ – химиотерапия. ЛТ – лучевая терапия. БРВ – безрецидивная выживаемость. ОВ – общая выживаемость.

Исследования ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

В таблице 1 представлены исследования ИТК EGFR в адъювантном режиме [24–34]. Часть исследований представляют ретроспективный анализ данных. В отношении популяции пациентов исследования неоднородны: больные имели разные стадии заболевания, ИТК EGFR могли применяться самостоятельно или после адъювантной химиотерапии, в ряде исследований (BR19, RADIANT) статус мутации в гене EGFR не определялся до начала исследования.

Особый интерес вызывает продолжительность лечения. В большинстве проспективных исследований она составляла два года. Это связано с тем, что наибольшее число рецидивов НМРЛ развивается в течение первых двух-трех лет после полной резекции. Это лишний раз подтверждают и результаты исследования ADJUVANT/CTONG1104. В данной работе эффективность адъювантной терапии гефитинибом в течение двух лет у пациентов с НМРЛ II–IIIA стадии сравнивали с эффективностью химиотерапии. Гефитиниб продемонстрировал преимущество в отношении безрецидивной выживаемости (БРВ) (медиана 28,7 месяца в группе гефитиниба и 18,0 месяца в группе химиотерапии; отношение рисков (ОР) 0,60; $p=0,0054$), но к третьему году наблюдения кривые практически сошлись. Интересно,

что пациенты, получавшие гефитиниб 18 месяцев и более, имели преимущество в отношении ОВ по сравнению с пациентами, которые получали гефитиниб менее 18 месяцев. Теоретически это свидетельствует в пользу большей длительности лечения (ОР 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,66; $p<0,001$) [26].

Возможность повторного использования ИТК EGFR в случае развития рецидива после окончания адъювантной терапии также представляет интерес. Данный вопрос изучался в протоколе SELECT. В открытом исследовании II фазы эрлотиниб в течение двух лет назначали пациентам с НМРЛ I–IIIA стадии после полной резекции и адъювантной химиотерапии (± лучевая терапия). Почти 2/3 пациентов после рецидива ($n=26/40$) получили эрлотиниб повторно. Медиана длительности терапии составила 13,1 месяца [24].

Исследование ADAURA

Исследование III фазы ADAURA послужило основанием для первой регистрации ИТК EGFR в качестве адъювантной терапии НМРЛ после полной резекции (с возможным назначением адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины до начала терапии ИТК EGFR). В исследовании оценивали эффективность ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба у пациентов с IV–IIIA стадией

Таблица 2. Преимущество осимертиниба в отношении безрецидивной выживаемости

Показатель	Получали до рандомизации адъювантную ХТ		Не получали адъювантную ХТ	
	осимертиниб	плацебо	осимертиниб	плацебо
Медиана БРВ, мес.	Не достигнута	22,1	Не достигнута	33,1
ОР	0,16 (95% ДИ 0,10–0,26)		0,23 (95% ДИ 0,13–0,40)	

Примечание. ХТ – химиотерапия. БРВ – безрецидивная выживаемость. ОР – отношение рисков. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Преимущество осимертиниба независимо от стадии заболевания

Стадия	Получали до рандомизации адъювантную ХТ		Не получали адъювантную ХТ	
	осимертиниб	плацебо	осимертиниб	плацебо
IB	ОР НР (95% ДИ НР–НР)		ОР 0,38 (95% ДИ 0,15–0,88)	
II	ОР 0,15 (95% ДИ 0,06–0,32)		ОР 0,20 (95% ДИ 0,07–0,52)	
IIIА	ОР 0,13 (95% ДИ 0,06–0,23)		ОР 0,10 (95% ДИ 0,02–0,29)	

Примечание. ХТ – ХТ – химиотерапия. ОР – отношение рисков. НР – не рассчитано вследствие малого числа событий в подгруппе на момент проведения анализа. ДИ – доверительный интервал.

заболевания с классическими мутациями в гене EGFR [35]. Результаты незапланированного промежуточного анализа показали 80%-ное снижение риска рецидива или смерти при использовании осимертиниба в адъювантном режиме по сравнению с плацебо [35]. Исходно первичный анализ данных ADAURA был запланирован не ранее чем на 2022 г. Но эффективность осимертиниба была настолько высока, что независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал ранее расслепление полученных результатов [36]. Участниками исследования стали 682 пациента с НМРЛ IB–IIIА стадии (согласно классификации TNM 7-й редакции) с мутацией в гене EGFR после радикальной операции. Проведение пред- или послеоперационной лучевой терапии не допускалось, но пациенты могли получать адъювантную химиотерапию. После завершения стандартного лечения больным назначали осимертиниб или плацебо в течение трех лет либо до развития рецидива или выполнения других критериев отмены лечения, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Первичной конечной точкой исследования была БРВ у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии. Согласно дизайну исследования, для подтверждения эффективности осимертиниба ОР должно было достигнуть 0,70. Этот показатель составил 0,17 (99,06% ДИ 0,11–0,26; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска рецидива или смерти на 83% при использовании адъювантной терапии осимертинибом по сравнению с плацебо. Двухлетняя БРВ в группе осимертиниба превысила в два раза таковую в группе плацебо – 90 против 44% [35].

Результат для всей популяции включенных в исследование пациентов (НМРЛ IB–IIIА стадии) был сопоставим: ОР 0,20 (99,12% ДИ 0,14–0,30; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска на 80% [35].

Преимущество осимертиниба в отношении БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах независимо от стадии заболевания, типа мутации и предшествующей адъювантной химиотерапии.

На момент окончания сбора данных для промежуточного анализа рецидив заболевания зарегистрирован у 11% пациентов, получавших осимертиниб, и 46% пациентов, принимавших плацебо. При этом большинство рецидивов в группе осимертиниба носили локальный характер (7 из 11%). Только у 1% пациентов выявлено метастатическое поражение ЦНС. В то же время в группе плацебо более половины рецидивов сопровождалось развитием отдаленных метастазов (28 из 46%), у 10% пациентов отмечались метастазы в ЦНС. На фоне применения осимертиниба достигнуто снижение риска развития метастазов в ЦНС или смерти на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,33; $p < 0,0001$) [35]. Показатели ОВ на момент промежуточного анализа были незрелыми (4%): 29/682 событий (осимертиниб – $n = 9$, плацебо – $n = 20$). Согласно предварительной оценке, двухлетняя ОВ в группе пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии составила 100% в группе осимертиниба и 93% в группе плацебо (ОР 0,40; 95% ДИ 0,18–0,90; зрелость данных – 5%). Важно, что, несмотря на публикацию результатов, исследование по-прежнему заслеплено для врачей и пациентов (как завершивших, так и продолжающих лечение в рамках исследования). Это позволяет продолжить наблюдение и в будущем получить результаты по ОВ [35].

Отмечалась хорошая переносимость осимертиниба: частота осложнений 3–4-й степени, связанных с приемом препарата, составила 10%. Основными проявлениями токсичности, преимущественно 1–2-й степени тяжести, были диарея (46%), развитие паронихий (25%) и кожной сыпи (26%). Отмена препарата в связи с токсичностью зарегистрирована у 11% больных. Летальных исходов, обусловленных токсичностью лечения, не зарегистрировано [35].

Влияние предшествующей адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость – подгрупповой анализ

В исследовании ADAURA пациенты могли получать адъювантную химиотерапию до рандомизации.

Согласно представленным на WCLC-2020 данным, адъювантную химиотерапию (четыре цикла, режимы на основе препаратов платины) получили 60% пациентов.

Адъювантная химиотерапия чаще назначалась пациентам с НМРЛ II или IIIА стадии, чем пациентам с НМРЛ IB стадии (76 против 26%), лицам моложе 70 лет (66 против 42%) и в азиатской популяции (65 против 53%).

Осимертиниб продемонстрировал преимущество в отношении БРВ по сравнению с плацебо среди пациентов, как получавших, так и не получавших адъювантную химиотерапию (табл. 2). Преимущество осимертиниба не связано со стадией заболевания (табл. 3).

Таким образом, анализ подтвердил ранее полученные результаты и продемонстрировал, что адъювантная терапия осимертинибом приводит к стабильному улучшению БРВ у пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадии с наличием мутации в гене EGFR после радикальной операции независимо от стадии и предшествующей адъювантной химиотерапии [36].

Дальнейшее изучение

Дальнейшее изучение данных исследования ADAURA, а также возможностей другой таргетной и иммунотерапии у пациентов с НМРЛ ранних стадий позволит определить наилучшую стратегию лечения. Особый интерес представляют ожидаемые результаты пятилетней БРВ и ОВ. Необходимо оценить, что происходит с больными после отмены таргетной терапии и какие подходы к лечению могут применяться впоследствии в случае рецидива. Между тем уже сегодня можно провести параллели с другими нозологиями, при которых изучали ИТК в качестве адъювантной терапии. Так, в исследовании COMBI-AD у пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией в гене BRAF комбинация ингибиторов BRAF и MEK дабрафениба и траметиниба применялась в течение года в адъювантном режиме. Преимущество в отношении БРВ сохранялось на протяжении пятилетнего периода наблюдения (пятилетняя БРВ в группе комбинированной терапии составила 52%,

в группе плацебо – 36%). Медиана БРВ в группе таргетной терапии не достигнута, а в группе плацебо составила 16,6 месяца (ОР 0,51; 95% ДИ 0,42–0,61). Выживаемость без отдаленных метастазов через пять лет в группе «дабрафениб + траметиниб» достигла 65%, в группе плацебо – 54% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,44–0,70).

Таким образом, применение таргетной терапии может приводить к долгосрочному увеличению БРВ спустя продолжительное время после окончания адъювантной терапии [37].

Заключение

В связи с агрессивным течением НМРЛ риск рецидива после радикального хирургического лечения у пациентов с ранними стадиями остается высоким. Ограничения в применении адъювантной химиотерапии требуют поиска новых опций. Поэтому уже сегодня значительный выигрыш в безрецидивной выживаемости на фоне применения адъювантной таргетной терапии является огромным шагом вперед. ☺

Литература

1. Globocan 2020 // gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=15&single_unit=100000&years=2040.
2. costprojections.cancer.gov/expenditures.html.
3. Bradley C.J., Yabroff K.R., Dahman B. et al. Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000–2020 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 24. P. 1763–1770.
4. Andreas S., Chouaid C., Danson S. et al. Economic burden of resected (stage IB–IIIA) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: a retrospective observational study (LuCaBIS) // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 124. P. 298–309.
5. De Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 6. P. 503–513.
6. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64. № 1. P. 9–29.
7. Parsons S., Maldonado E.B., Prasad V. et al. Comparison of drugs used for adjuvant and metastatic therapy of colon, breast, and non-small cell lung cancers // *JAMA Netw. Open*. 2020. Vol. 3. № 4. P. e202488.
8. Howlander N., Forjaz G., Mooradian M.J. et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 640–649.
9. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery // *Chest*. 2003. Vol. 123. № 6. P. 2096–2103.
10. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. P. vii196–vii198.
11. Cagle P.T., Allen T.C., Olsen R.J. et al. Lung cancer biomarkers: present status and future developments // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013. Vol. 137. № 9. P. 1191–1198.
12. Pignon J.-P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3552–3559.
13. Wong M.L., McMurry T.L., Stukenborg G.J. et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: a nationally representative cohort study // *Lung Cancer*. 2016. Vol. 102. P. 108–117.
14. Douillard J.-Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7. № 9. P. 719–727.
15. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 351–360.
16. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 39–51.
17. Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W. et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5. № 2. P. 211–214.
18. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G. et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival: a nationally representative cohort study // *Ann. Surg.* 2018. Vol. 268. № 4. P. 632–639.
19. Sekihara K., Hishida T., Yoshida J. et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017. Vol. 52. № 3. P. 522–528.
20. Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W. et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5. № 2. P. 211–214.

21. Chouaid C., Danson S., Andreas S. et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB–IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 124. P. 310–316.
22. Alam N., Shepherd F.A., Winton T. et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 47. № 3. P. 385–394.
23. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.-P. et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 35–42.
24. Pennell N.A., Neal J.W., Chaft J.E. et al. SELECT: a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 2. P. 97–104.
25. Xie H., Wang H., Xu L. et al. Gefitinib versus adjuvant chemotherapy in patients with stage II–IIIA non-small-cell lung cancer harboring positive EGFR mutations: a single-center retrospective study // *Clin. Lung Cancer*. 2018. Vol. 19. № 6. P. 484–492.
26. Wu Y.-L., Zhong W., Wang Q. et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1–N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. Suppl. Abstr. 9005.
27. Yue D., Xu S., Wang Q. et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6. № 11. P. 863–873.
28. Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E.E. et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 34. P. 4007–4014.
29. Lv C., An C., Feng Q. et al. A retrospective study of stage I to IIIa lung adenocarcinoma after resection: what is the optimal adjuvant modality for patients with an EGFR mutation? // *Clin. Lung Cancer*. 2015. Vol. 16. № 6. P. e173–e181.
30. Li N., Ou W., Ye X. et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA–N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. № 6. P. 2091–2096.
31. Goss G.D., O’Callaghan C., Lorimer I. et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 27. P. 3320–3326.
32. Waterhouse D.M., Hainsworth J.D., Greco F.A. et al. Adjuvant carboplatin, docetaxel, bevacizumab, and erlotinib versus chemotherapy alone in patients with resected non-small cell lung cancer: a randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. 7035.
33. Janjigian Y.Y., Park B.J., Zakowski M.F. et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations // *J. Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6. № 3. P. 569–575.
34. Tsuboi M., Kato H., Nagai K. et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer // *Anticancer Drugs*. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1123–1128.
35. Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 18. P. 1711–1723.
36. Wu Y.-L. OA06.04: Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR mutated NSCLC. WCLC 2020 // library.iaslc.org/conference-program?product_id=20&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=&keyword=ADAURA&cme=undefined&
37. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 12. P. 1139–1148.

Adjuvant Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Gene Mutations

Ye.A. Filippova, A.M. Lozhkina, A.O. Cheremnykh, S.V. Orlov, PhD, Prof., Corr. Mem. of RAS

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Yelena A. Filippova, helen-doc@mail.ru

Targeted therapy has dramatically changed the approaches to the management of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with driver mutations. The introduction of tyrosine kinase inhibitors into clinical practice made it possible to prolong and improve the quality of life of patients with late stages. However, despite the high demand for new treatments, there has been no change for patients with early-stage NSCLC over the past decade and a half. Adjuvant platinum-based chemotherapy has shown only a moderate benefit in relapse-free and overall survival, with relapse occurring in more than half of the patients. In routine clinical practice, only about 40% of patients receive adjuvant chemotherapy. One-third to one-half of them do not get the full number of cycles. This became the basis for the study of targeted therapy in the adjuvant mode. In this aspect, tyrosine kinase inhibitors are the most studied. This review will provide the discussion on them.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant targeted therapy, EGFR gene mutations, osimertinib