

Лекция

# Перспективы развития адъювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого

К.К. Лактионов<sup>✉1,2</sup>, А.М. Казаков<sup>1</sup>, Е.В. Реутова<sup>1</sup>, М.С. Ардзинба<sup>1</sup>, А.Л. Арзуманян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉lkoskos@mail.ru

## Аннотация

В настоящее время стандартным подходом для немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) II–IIIА стадии, а также стадии IB при высоком риске рецидива, после полной резекции является адъювантная химиотерапия. Выигрыш в 5-летней выживаемости при применении данного подхода составляет около 5%, а риск рецидива снижается от 11 до 15% в зависимости от стадии. Тем не менее частота рецидива в течение 5 лет после операции и адъювантной химиотерапии при НМРЛ IB–IIIА стадии составляет до 70%. Данное обстоятельство требует поиска новых решений. Эффективность и профиль безопасности таргетных препаратов при метастатическом НМРЛ позволяют предположить возможность их использования в качестве адъювантной терапии при ранних стадиях заболевания. Данный подход активно изучался у пациентов с наличием мутации в гене EGFR, и наиболее перспективными оказались результаты исследования ADAURA, в котором в качестве адъювантной терапии изучалось применение осимертиниба, ингибитора тирозинкиназы EGFR III поколения. Применение адъювантной таргетной терапии у ALK-пациентов на данный момент менее изучено, ее эффективность будет определена по мере получения результатов исследований ALINA и ALCHEMIST.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, адъювантная таргетная терапия.

**Для цитирования:** Лактионов К.К., Казаков А.М., Реутова Е.В. и др. Перспективы развития адъювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 85–87. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200339

## Lecture

# Prospects for the development of adjuvant therapy for non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov<sup>✉1,2</sup>, Aleksei M. Kazakov<sup>1</sup>, Elena V. Reutova<sup>1</sup>, Merab S. Ardzinba<sup>1</sup>, Alla L. Arzumanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉lkoskos@mail.ru

## Abstract

The standard approach for stage IB and II–IIIА non-small cell lung cancer (NSCLC), associated with the high risk of relapse, after total lung resection is adjuvant chemotherapy, nowadays. The 5-year survival benefit for this approach is about 5%, and the risk of relapse reduces from 11 to 15%, depending on the stage. However, the relapse rate within 5 years after surgery and adjuvant chemotherapy in stage IB–IIIА NSCLC is up to 70%. This fact requires the search for new solutions. The efficacy and safety profile of targeted drugs in metastatic NSCLC show the possibility to use them as adjuvant therapy in the early stages of the disease. This approach was actively studied in patients with mutations in the EGFR gene, and the most promising were the results of the ADAURA trial, which had been studied the use of Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor, as adjuvant therapy. The use of adjuvant targeted therapy in ALK-positive patients is currently less studied and its efficacy will be determined as the results of the ALINA and ALCHEMIST trials are obtained.

**Key words:** non-small cell lung cancer, adjuvant targeted therapy.

**For citation:** Laktionov K.K., Kazakov A.M., Reutova E.V. et al. Prospects for the development of adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 85–87. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200339

## Введение

Концепция адъювантной терапии представляет собой проведение системного лечения после радикального удаления всех видимых опухолевых очагов для уменьшения риска рецидивирования и прогрессирования заболевания. На данный момент доминирующей и наиболее распространенной формой адъювантной терапии является химиотерапия. Такой метод адъювантного лечения активно используется при терапии большинства злокачественных заболеваний. Несмотря на то, что таргетная терапия показала себя в

качестве достаточно эффективной опции лечения многих заболеваний, в том числе немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), на стадии диссеминированного процесса, до сих пор в нашем арсенале не имелось зарегистрированных опций для лечения ранних стадий для большинства типов опухолей. На данный момент таргетная терапия в адъювантном режиме может применяться при таких злокачественных новообразованиях, как рак молочной железы (при экспрессии опухоли Her2/neu), гастроинтестинальные стромальные опухоли (при условии отсутствия мутации D842V и мутаций

в гене *SDHB*). Однако в настоящее время это направление активно развивается, и уже опубликованы результаты нескольких исследований ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) *EGFR* при ранних стадиях НМРЛ после радикальной резекции. Именно применению адъювантной таргетной терапии при лечении НМРЛ и будет посвящен данный обзор.

### Предпосылки развития адъювантной таргетной терапии НМРЛ

В настоящее время стандартным подходом для НМРЛ II–IIIА стадии после полной резекции является адъювантная химиотерапия. Тем не менее частота рецидива в течение 5 лет после операции и адъювантной химиотерапии при НМРЛ IB–IIIА стадии составляет до 70% [1]. Успехи применения таргетной терапии в лечении распространенного НМРЛ создали предпосылки для изучения таргетных препаратов в качестве адъювантной терапии. Также, учитывая достаточно серьезные нежелательные явления, связанные с применением адъювантной полихимиотерапии, использование таргетной терапии в адъювантном режиме выглядит еще более перспективной опцией, поскольку частота и тяжесть нежелательных побочных явлений при ее применении значительно ниже [2].

Одним из первых исследований, изучавшим применение таргетной терапии в адъювантном режиме, стало исследование RADIANT [3]. В нем эрлотиниб назначали пациентам с НМРЛ IB–IIIА стадии после полной резекции опухоли в стандартной дозировке сроком 2 года. Пациенты могли получить химиотерапию в адъювантном режиме до назначения таргетной терапии по решению врача. Важно отметить, что включались пациенты с положительной экспрессией и/или амплификацией рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). Это, вероятно, привело к отрицательным результатам исследования в общей популяции пациентов. Позднее проведен подгрупповой анализ по пациентам именно с мутацией гена *EGFR* – их доля составила всего 17% от всех включенных в исследование лиц. В этой группе достигнуто численное преимущество по 2-летней безрецидивной выживаемости – БРВ (75% в группе эрлотиниба и 54% в группе плацебо, относительный риск –  $OR=0,61$ ; статистически незначимо, так как не достигнута первичная конечная точка исследования). Однако преимущество по общей выживаемости (ОВ) даже в группе пациентов с мутацией не показано ( $OR=1,09$ , 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–2,16; статистически незначимо). Тем не менее изучение ИТК *EGFR* в адъюванте продолжено. Следующим исследованием стал протокол SELECT – это открытое исследование II фазы, в котором эрлотиниб назначали пациентам с НМРЛ I–IIIА стадии после полной резекции и адъювантной химиотерапии ( $\pm$  лучевая терапия) [4]. Продолжительность лечения эрлотинибом составляла 2 года. Двухлетняя БРВ значительно выше по сравнению с историческим контролем (88% vs 76%;  $p=0,0047$ ). Важно отметить, что 65% пациентов с рецидивом ( $n=26/40$ ) получали эрлотиниб повторно при рецидиве заболевания и чувствительность к терапии сохранялась (медиана длительности терапии составила 13,1 мес, выживаемость без прогрессирования – ВБП при лечении рецидива не оценивалась, однако, по мнению врачей, большинство пациентов получили клинически значимую пользу от повторного применения эрлотиниба).

Еще одной работой стало исследование ADJUVANT/CTONG1104 [5]. Здесь гефитиниб сравнивали с полихимиотерапией у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии. Срок применения составил 2 года. Показано преимущество по БРВ (медиана 28,7 мес в группе гефитиниба и 18,0 мес в группе химиотерапии;  $OR=0,60$ ;  $p=0,0054$ ), однако к 3-му году наблюдения кривые сошлись. Преимущество гефитиниба по ОВ не показано ( $OR=0,92$ , 95% ДИ 0,62–1,36;  $p=0,674$ ). Однако продемонстрировано, что пациенты, получавшие гефитиниб 18 мес и более, имели преимущество по ОВ по сравнению с лицами, которые получали гефитиниб менее 18 мес, что потенциально говорит в пользу большей длительности лечения ( $OR=0,38$ , 95% ДИ 0,22–0,66;  $p<0,001$ ) [Wu и соавт.].

### Таргетная терапия в адъювантном режиме: новые возможности

ИТК *EGFR* I и II поколения показали свое преимущество по эффективности в сравнении с платиносодержащей химиотерапией при применении у пациентов с диссеминированным НМРЛ в качестве 1-й и последующих линий терапии [6]. Чуть позже в исследовании FLAURA показано, что применение ИТК III поколения осимертиниба у *EGFRm* пациентов в 1-й линии терапии НМРЛ превзошло по эффективности ИТК I поколения [7]. Данный эффект связан с тем, что осимертиниб необратимо связывается через ковалентную связь аминокислоты C797 с мутантными формами *EGFR*, включая мутацию T790M [8].

Все эти факторы, а также результаты исследований ИТК *EGFR* I поколения в адъювантном режиме, о которых сказано выше, стали предпосылкой для изучения осимертиниба в этом показании у пациентов после радикально прооперированного НМРЛ IB–IIIА стадий в рамках протокола ADAURA.

ADAURA – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, включавшее пациентов из США, Европы, России, Кореи, Китая и Австралии. Всего в исследовании приняли участие 682 пациента с НМРЛ IB–IIIА стадии, получавшие и не получавшие адъювантную химиотерапию, у которых подтверждено наличие мутации в гене *EGFR* (ex19 del или L858R). Пациенты стратифицированы в зависимости от стадии заболевания (IB, II или IIIА согласно 7-му изданию классификации TNM), типа мутации (ex19 del или L858R) и расы (азиатская или неазиатская) [9].

Распределение по стадиям, полу и мутациям следующее: 31% – IB стадия, 69% – II/IIIА стадии (35/34%); 72% – женщины; у 56% обнаружена мутация ex19 del, а у 44% – L858R. Пациенты случайным образом распределены (1:1) в группы лечения осимертинибом в дозировке 80 мг/сут или плацебо и получали лечение в течение 3 лет или до рецидива заболевания. Основной конечной точкой является БРВ у пациентов с II–IIIА стадиями, вторичными конечными точками – БРВ в общей популяции, 2-, 3-, 5-летняя БРВ, ОВ, а также безопасность и переносимость.

Продemonстрировано, что осимертиниб снижает риск рецидива или смерти на 83% ( $p<0,0001$ ) у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии при наличии мутации в гене *EGFR* (показатель БРВ в этой группе пациентов стал первичной конечной точкой исследования). Двухлетняя БРВ в данной группе составила 90% при применении осимертиниба и 44% при применении плацебо. В общей популяции (у пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадиями) снижение риска рецидива или смерти составило 79% ( $p<0,0001$ ). Двухлетняя БРВ – 89% в группе осимертиниба и 53% в группе плацебо. Медиана БРВ для пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии не достигнута в группе осимертиниба, а в группе плацебо составила 20,4 мес. Также и для общей популяции пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадиями – медиана не достигнута в группе осимертиниба и 28,1 мес в группе плацебо. Преимущество осимертиниба по БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах: независимо от стадии заболевания, типа мутации и, что важно, предшествующей адъювантной химиотерапии. Данные по ОВ были незрелыми (4%): 29/682 события (осимертиниб –  $n=9$ , плацебо –  $n=20$ ). У пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии 2-летняя ОВ составила 100% в группе осимертиниба и 93% в группе плацебо ( $OR=0,40$ ; зрелость данных – 5%). Переносимость осимертиниба была хорошей, профиль безопасности не отличался от ранее представленных данных. При медиане длительности терапии осимертинибом 22 мес (на момент проведения анализа) частота отмены терапии составила 11%. [9].

### Перспективы

Очевидно, что таргетная терапия в адъювантном режиме – активно изучаемый и претворяемый в жизнь вариант лечения пациентов с НМРЛ. В будущем, как и в большинстве случаев, данное направление станет все больше развиваться в сторону персонализированной медицины, основываясь на большем спектре анализируемых мутаций и предлагая варианты терапии, наиболее эффективные в конкретном случае. По мере все большего внедрения адъювантной таргетной терапии в клиническую практику станет актуальным

вопрос о расширении спектра мутаций, на которые будет тестироваться удаленная опухолевая ткань. Это касается в первую очередь пула так называемых редких мутаций гена *EGFR* (около 10% от всех мутаций в данном гене), таких как G719X, L861Q и S768I и др. [10]. В ряде исследований (LUX-Lung 2, 3 и 6) показана эффективность ИТК II поколения афатиниба при лечении пациентов с распространенным НМРЛ, наличием описанных редких мутаций в гене *EGFR*. Частота общего ответа варьировала от 56% (L861Q) до 100% (S768I), ВВП составила от 8,2, 13,8 и 14,7 мес при мутациях L861Q, G719X и S768I соответственно, ОВ достигала 26,9 мес [11]. Эти данные представляют особый интерес в свете эффективности осимертиниба при аналогичных мутациях: частота общего ответа 50%, ВВП – 8,2 мес, медиана ОВ – 11,2 мес [12]. Сравнивая эти данные, можно прийти к выводу, что эффективность осимертиниба и афатиниба при редких мутациях *EGFR* сопоставима. Конечно, описанные результаты относятся к применению в качестве 1-й линии лечения НМРЛ, однако результаты вполне могут быть аналогичными и при применении данных препаратов в адъювантном режиме у пациентов с редкими мутациями. В перспективе выявление не только частых, но и редких мутаций у радикально прооперированных пациентов может позволить назначать им эффективное лекарство в адъювантном режиме.

Помимо внедрения адъювантной таргетной терапии у *EGFR*-пациентов данное направление не осталось без внимания и у ALK-позитивной группы больных. ALINA – рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, посвященное сравнению эффективности алектиниба в адъювантном режиме и стандартного платинового дублета у пациентов с радикально прооперированным ALK-позитивным НМРЛ IB–IIIA стадий. В исследование планируется включить 255 человек, которые будут рандомизированы 1:1 для получения

алектиниба в стандартных дозах в течение 24 мес и 4 курсов платинового дублета в стандартных дозировках. Факторами стратификации выступят стадия заболевания и расовая принадлежность (азиат – неазиат). Первичная конечная точка исследования – БРВ, вторичные – ОВ, токсичность, безопасность. Результаты планируется получить к 2023 г. [13]. Еще одним исследованием, призванным ответить на вопрос об эффективности применения ингибиторов ALK в адъювантном режиме, является ALCHEMIST. Оно имеет дизайн, отличный от ALINA, в нем все радикально прооперированные ALK-позитивные пациенты (IB–IIIA стадия) получают стандартную адъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию (по показаниям). После адъювантного лечения будет осуществляться разделение на 2 рукава: получение кризотиниба в стандартной дозе в течение 24 мес или наблюдение. Первичная конечная точка – БРВ, вторичные – ОВ, токсичность, безопасность [14].

## Заключение

Адъювантная таргетная терапия НМРЛ показывает себя перспективной опцией лечения. Наиболее изучено ее применение у пациентов с мутацией в гене *EGFR*. Исследование ADAURA продемонстрировало высокую эффективность данного подхода. Что же касается адъювантной терапии у ALK-пациентов, данные о ее эффективности будут получены по мере публикации результатов проспективных исследований (ALINA, ALCHEMIST и др.). В целом же адъювантная таргетная терапия при НМРЛ является активно развивающимся направлением, которое, вероятно, очень скоро займет свое место в реальной клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3552–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
2. Ye T, Chen H. Adjuvant targeted therapy for resected NSCLC: to be or not to be? *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 26): S3297–S3299. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.111
3. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE 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; 33 (34): 4007–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8918
4. Pennell NA, Neal JW, Chaff JE 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; 37 (2): 97–104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131
5. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 139–48. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30729-5
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (8): 735–42.
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *January 2, 2020. N Engl J Med* 2020; 382: 41–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
8. Zhang H. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Oncol Targets Ther* 2016; 9: 5489–93. DOI: 10.2147/OTT.S114722
9. Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage-IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 2020; 38.
10. Tianli Zhang, Bing Wan, Yuan Zhao, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8 (3): 302–16. DOI: 10.21037/tlcr.2019.04.12
11. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16 (7): 830–8. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00026-1
12. Jang Ho Cho, Sung Hee Lim, Ho Jung An et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020; 38 (5): 488–95. DOI: 10.1200/JCO.19.00931
13. Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019; 37. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS8569 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15, suppl
14. Tabbò F, Novello S. Expanding anaplastic lymphoma kinase therapeutic indication to early stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8 (Suppl. 3): S290–S297. DOI: 10.21037/tlcr.2019.07.07

## Информация об авторах / Information about the authors

**Лактионов Константин Константинович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Казakov Алексей Михайлович** – аспирант отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kazakovich873@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9534-2729

**Реутова Елена Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

**Ардзинба Мераб Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: merabii@mail.ru

**Арзуманян Алла Леонидовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

**Konstantin K. Laktionov** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

**Aleksei M. Kazakov** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kazakovich873@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9534-2729

**Elena V. Reutova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

**Merab S. Ardzinba** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: merabii@mail.ru

**Alla L. Arzumanyan** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020