

Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости

А.А. Богданов^{✉1}, Ф.В. Моисеенко¹, В.В. Егоренков¹, А.А. Богданов¹, Н.М. Волков¹, М.Ю. Федянин^{2,3}

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Наличие противоречивых результатов, а также отсутствие прямых сравнительных рандомизированных исследований между ингибиторами тирозинкиназы EGFR II и III поколений в 1-й линии лечения пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) определило необходимость сравнения общей выживаемости (ОВ) для таких опций в рамках сетевого метаанализа.

Материалы и методы. В результате систематического поиска в базах данных PubMed, ClinicalTrials.gov, а также в материалах международных конференций Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии были отобраны данные по ОВ (отношение рисков – ОР смерти и 95% доверительный интервал – ДИ к нему) 11 рандомизированных исследований, в которых проводился анализ применения монотерапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) разных поколений в качестве 1-й линии у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, как для общей популяции, так и для подгрупп, включающих пол, возраст, мутационный статус, статус курения. С помощью пакета netmeta для языка программирования R был проведен сетевой метаанализ полученных данных с использованием частотного подхода.

Результаты. Критериям включения соответствовали 11 исследований, включавших 3251 пациента. Выделены следующие группы сравнения: в 6 исследованиях (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) – сравнение ИТК I поколения и стандартной химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины; в 2 исследованиях (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) – сравнение ИТК II поколения и ХТ; в 2 исследованиях (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) – сравнение ИТК II поколения и ИТК I поколения; в 1 исследовании (FLAURA) – сравнение ИТК III поколения и ИТК I поколения. В сравнении с ХТ ОВ увеличивалась одинаково при применении ИТК III поколения (ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,08) или II поколения (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00). При этом анализ подгрупп не выявил существенных различий в ОВ за исключением подгруппы пациентов с делецией в экзоне 19 гена *EGFR*, где применение ИТК II поколения было более эффективным (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37–0,97).

Выводы. Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ показал, что применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность, при этом ИТК II поколения достоверно увеличивают ОВ в группе пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, общая выживаемость

Для цитирования: Богданов А.А., Моисеенко Ф.В., Егоренков В.В., Богданов А.А., Волков Н.М., Федянин М.Ю. Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 116–120. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Богданов Алексей Александрович – канд. физ.-мат. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: aleks_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Егоренков Виталий Викторович – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Богданов Андрей Александрович – мл. науч. сотр. науч. отд. ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: vip.nasa@bk.ru

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, нач. отд-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: volkovnm@gmail.com

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАУ ВО РУДН. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

[✉]Alexey A. Bogdanov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: aleks_aa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Vitalii V. Egorenkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Andrey A. Bogdanov – Research Assistant, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vip.nasa@bk.ru

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: volkovnm@gmail.com

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data

Aleksey A. Bogdanov^{✉1}, Fedor V. Moiseenko¹, Vitalii V. Egorenkov¹, Andrey A. Bogdanov¹, Nikita M. Volkov¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{2,3}

¹Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The lack of trials directly comparing 2nd and 3rd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) do not allows to determine the optimal treatment approach. The main objective of this study was to compare the survival advantage achieved with these options.

Materials and methods. As a result of a systematic search in the PubMed, ClinicalTrials.gov databases, as well as in the materials of international conferences American Society of Clinical Oncology and European Society for Medical Oncology data on the overall survival showed in 11 open randomized trials comparing different generation TKI monotherapy in TKI naïve EGFR mutated non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), both in the general population and in subgroups including sex, age, mutational status, smoking status. Using the package netmeta for the programming language R, a network meta-analysis of the obtained data was carried out using a frequency framework.

Results. The 11 selected studies, including 3251 participants, had the following comparison groups: 6 studies (ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405) compared 1st generation TKIs and standard platinum-based drugs (CT); 2 studies (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) compared 2nd generation TKIs and CT; 2 studies (ARCHER 1050, LUX-Lung 7) compared 2nd generation TKIs and 1st generation TKIs; one study (FLAURA) compared 3rd generation TKI and the 1st generation TKIs. It was shown that for overall survival in comparison with CT, 3rd generation TKIs [hazard ratio – HR 0.84 (0.64; 1.08) and 2nd generation (HR 0.86 (0.74; 1.00)] have the same effectiveness. Subgroup analysis did not reveal significant differences in OS except for the subgroup of patients with a deletion in exon 19 of the EGFR gene, where the use of 2nd generation TKIs in comparison with CT had a statistically significant difference – HR 0.71 (0.37; 0.97).

Conclusions. The network meta-analysis of the overall survival data of clinical trials of the use of different generations TKIs as the first line treatment in patients with EGFR-associated NSCLC showed that the use of TKIs of the 3rd and 2nd generation has the same efficacy, and the TKIs of the 2nd generation increase the total survival in a group of patients carrying a mutation in exon 19 of the EGFR gene.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, overall survival

For citation: Bogdanov AA, Moiseenko FV, Egorenkov VV, Bogdanov AA, Volkov NM, Fedyanin MYu. Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 116–120. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200731

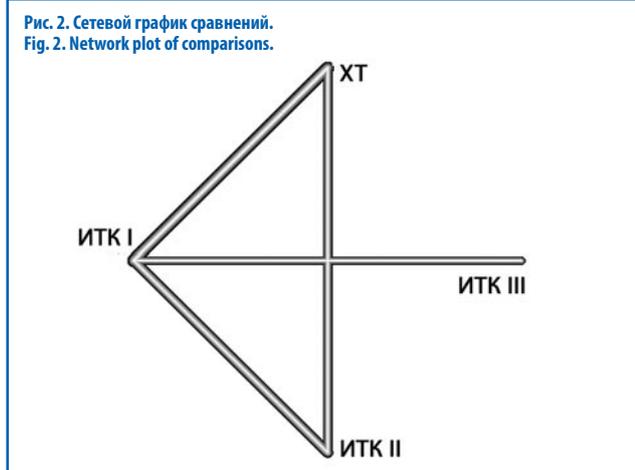
Введение

Рак легкого является одним из самых неблагоприятных и распространенных видов солидных опухолей [1]. Частота мутаций EGFR составляет от 10 до 50% аденокарцином легкого [2]. По данным исследования IGNITE, в Российской Федерации данный показатель составляет 18% [3]. Наиболее частыми активирующими мутациями являются делеция в экзоне 19 и точечная мутация в экзоне 21. Вместе эти мутации составляют 85–90% от всех молекулярных нарушений EGFR. Остальные 10% включают редкие мутации, такие как G719X, L861Q, S768I, de novo T790M и вставку в экзон 20 [4]. Ранее было продемонстрировано, что наличие активирующих мутаций определяет высокую эффективность противоопухолевого воздействия, достигаемого блокированием низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ИТК) [5]. На настоящий момент для применения в РФ одобрены препараты 3 поколений ИТК: gefitinib, erlotinib (I поколение), afatinib (II поколение), osimertinib (III поколение). Помимо этого, за рубежом одобрен также ИТК II поколения дакомитиниб.

Если еще десятилетие назад химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины была традиционной, но не дававшей удовлетворительного эффекта [6], появление ИТК привело к существенному изменению подходов в терапии EGFR-ассоциированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Од-

нако приобретенная устойчивость к терапии ИТК, неизбежно развивающаяся в результате вторичных или третичных мутаций EGFR, заставляет задумываться о последовательности их применения, приводящей к максимальной эффективности [7], в первую очередь с точки зрения увеличения продолжительности жизни пациентов. Имеющихся данных клинических исследований, достоверно подтверждающих увеличение продолжительности жизни при применении ИТК по сравнению с другими препаратами для данной категории пациентов, к настоящему времени недостаточно.

Мощным инструментом для получения обоснованного ответа на данный вопрос является выполнение систематического обзора и метаанализа. Например, в одном из исследований [8] в результате метаанализа данных рандомизированных клинических исследований было выявлено, что на фоне отсутствия статистически значимого преимущества в частоте объективного ответа при применении более современных ИТК и комбинированных режимов терапии эти опции показывают значимое увеличение времени без прогрессирования относительно монотерапии ИТК I поколения. Однако стандартный метаанализ применим только для сравнения между собой данных разных исследований, полученных для одинаковой пары вмешательств. В то же время наиболее часто новые виды терапии сравниваются с принятыми стандартами, а не между собой. В такой ситуации возможно применение сетевого метаанализа.

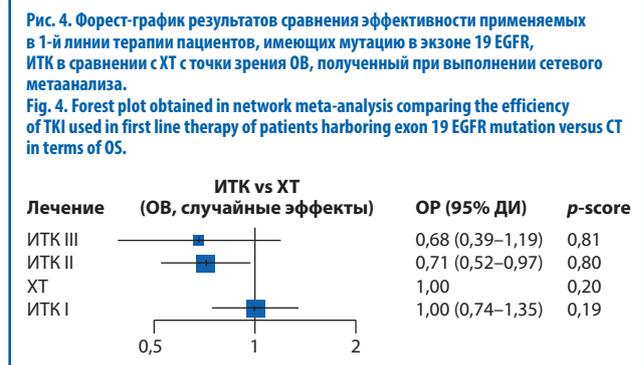
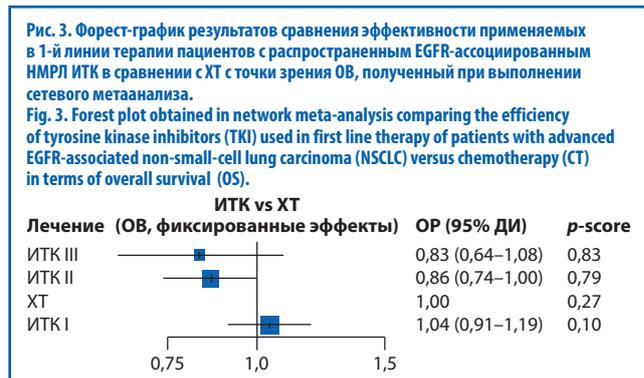


за, который позволяет сравнивать сразу несколько вмешательств, даже если они не имеют прямого сравнения [9]. Например, в случае 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в настоящий момент имеются данные рандомизированных исследований по прямому сравнению эффективности ИТК I поколения и ХТ, ИТК II поколения и ХТ, ИТК II поколения и ИТК I поколения, ИТК III поколения и ИТК I поколения [4]. Однако не проводили исследования, в которых сравнивали ИТК III поколения и II поколения между собой в 1-й линии терапии. Сетевой метаанализ позволяет решить данную проблему, в том числе проясняя возможные противоречивые результаты нескольких исследований, включая несколько общих компараторов, и расчет косвенного эффекта при отсутствии прямых сравнений между видами терапии.

В настоящей работе нами был выполнен сетевой метаанализ данных общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ, получавших в ходе рандомизированных клинических исследований II и III фазы разные поколения ИТК или ХТ в качестве 1-й линии терапии.

Материалы и методы

Нами осуществлен поиск в базах данных PubMed и ClinicalTrials.gov, чтобы найти соответствующие публикации, вышедшие в печать до декабря 2020 г., используя комбинацию основных поисковых терминов «NSCLC» и «EGFR» в пределах ограничения «randomized controlled trial». Затем, чтобы включить полные и обновленные результаты текущих рандомизированных контролируемых исследований рака легких, был проведен поиск в данных наиболее важных международных конференций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онко-



логии (ESMO) за последние 5 лет. Списки литературы соответствующих публикаций были проверены на наличие дополнительных статей. Названия и абстракты статей просмотрены двумя независимыми исследователями для выявления исследований, которые потенциально могли бы соответствовать критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Тип исследования – рандомизированное контролируемое исследование II или III фазы 1-й линии терапии пациентов с метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию в гене *EGFR*.

2. По крайней мере одним из вмешательств в исследовании была монотерапия ингибитором EGFR-тирозинкиназы любого поколения, который сравнивали с применением ХТ или монотерапией ингибитором EGFR-тирозинкиназы отличающегося поколения.

3. Представлены сравнительные данные по ОВ в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Критерий исключения: не включались исследования, которые не соответствовали критериям включения.

Схема отбора исследований для включения в сетевой метаанализ представлена на рис. 1.

Мы синтезировали все доказательства для сравнения разных типов терапии лечения с точки зрения эффективности, представленных в виде ОР и 95% ДИ для ОВ. Используя пакет netmeta (язык программирования R, RStudio, версия 1.3.1093) [10, 11], мы создали сетевые графики, чтобы проиллюстрировать геометрию и уточнить, какие виды лечения прямо или косвенно сравнивались во включенных исследованиях. Далее мы провели частотный анализ с фиксированными эффектами, попарный метаанализ прямых сравнений на основе двух или более испытаний. Мы оценили неоднородность исследований с помощью Q-теста и статистики I^2 . Статистическая значимость была установлена на уровне $p=0,05$. Неоднородность считалась низкой для расчетных значений $I^2 < 10\%$. После этого был проведен сетевой метаанализ с использованием частотного подхода модели фиксированных эффектов для низкой неоднородности и случайных эффектов для высокой неоднородности. Для отображения результатов относительной эффективности всех доступных парных сравнений между видами лечения использовались таблицы лиги. С целью ранжирования предпочтительных режимов терапии для каждого вида лечения вычисляли p -балл от 0 (худшее лечение) до 1 (лучшее лечение). Неоднородность и несогласованность были количественно определены с использованием

Таблица 1. Краткое описание исследований, включенных в сетевой метаанализ
Table 1. Summary of studies included in the network meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования	Число участников	ОР (95% ДИ)
ENSURE [13]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/гемцитабин)	217	0,91 (0,63–1,31)
EURTAC [14]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs цисплатин/доцетаксел или цисплатин/гемцитабин)	173	1,04 (0,65–1,68)
IPASS [15]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	261	0,78 (0,5–1,2)
NEJ002 [16]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел)	228	0,89 (0,63–1,24)
OPTIMAL CTONG-0802 [17]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (эрлотиниб vs карбоплатин/гемцитабин)	154	1,19 (0,83–1,71)
WJTOG3405 [18]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел)	172	1,25 (0,88–1,78)
LUX-Lung 3 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/пеметрексед)	345	0,88 (0,66–1,17)
LUX-Lung 6 [19]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (афатиниб vs цисплатин/гемцитабин)	364	0,93 (0,72–1,22)
ARCHER 1050 [20]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (дакомитиниб vs гефитиниб)	452	0,75 (0,59–0,95)
LUX-Lung 7 [21]	Рандомизированное открытое исследование IIb фазы (афатиниб vs гефитиниб)	319	0,86 (0,66–1,12)
FLAURA [22]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (осимертиниб vs гефитиниб или эрлотиниб)	556	0,8 (0,64–1,00)

Таблица 2. Таблица лиг результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ ИТК с точки зрения ОВ, полученная при выполнении сетевого метаанализа
Table 2. League table obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of TKI used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated NSCLC in terms of OS

ОР (95% ДИ), полученное прямым сравнением			
ИТК III поколения	–	–	0,80 (0,64–1,00)
0,96 (0,74–1,26)	ИТК II поколения	0,91 (0,75–1,10)	0,80 (0,67–0,95)
0,83 (0,64–1,08)	0,86 (0,74–1,00)	ХТ	0,99 (0,85–1,16)
0,80 (0,64–1,00)	0,83 (0,72–0,96)	0,96 (0,84–1,10)	ИТК I поколения
ОР (95% ДИ), полученное сетевым метаанализом			

глобального Q-теста, предложенного G. Rücker [12]. Анализ проводился как для всей популяции пациентов, так и в подгруппах, для которых были представлены данные в публикациях (женский пол, мужской пол, возраст <65 лет, возраст ≥65 лет, мутация в экзоне 19, мутация в экзоне 21, некурящие, курящие или бросившие курить).

Результаты

В сетевой метаанализ были включены данные 11 открытых рандомизированных контролируемых исследований II и III фазы применения ИТК в терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ, краткое описание которых представлено в табл. 1.

В исследованиях ENSURE, EURTAC, IPASS, NEJ002, OPTIMAL CTONG-0802, WJTOG3405 было проведено сравнение эффективности применения ИТК I поколения в сравнении со стандартной ХТ на основе препаратов платины. В исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 сравнивали эффективность ИТК II поколения с ХТ. В исследованиях ARCHER 1050 и LUX-Lung 7 сравнивали эффективность ИТК II поколения против ИТК I поколения. В исследовании FLAURA было осуществлено сравнение эффективности ИТК III поколения против ИТК I поколения. Таким образом, исходя из литературных данных о проведенных исследованиях, до настоящего момента не было проведено прямого сравнения между ИТК III поколения и ИТК II поколения. Сетевой график сравнений для исследований, включенных в анализ, представлен на рис. 2.

В результате проведенного сетевого метаанализа данных ОВ были получены следующие результаты. На рис. 3 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Как видно из графика, применение ИТК III поколения в 1-й линии терапии распространенного EGFR-ассоциированного НМРЛ не дает достоверного преимущества по сравнению с ИТК II поколения с точки зрения ОВ. В то же время ИТК I поколения показывают худший результат, чем применение ХТ. В табл. 2 представлена таблица лиг, позволяющая сравнить ОР для любой пары вмешательств.

Из табл. 2 видно, что с точки зрения ОВ пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ применение ИТК III и II поколения имеет одинаковую эффективность [0,96 (0,74–1,26)].

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ для подгрупп не выявил достоверных различий в эффективности ни для одного поколения ИТК, за исключением анализа подгруппы пациентов, несущих делецию в экзоне 19 гена *EGFR*.

На рис. 4 представлен форест-график, отражающий эффективность применяемых в 1-й линии терапии пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 *EGFR*, ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ для целой популяции.

Из рисунка видно, что применение ИТК II поколения достоверно более эффективно по сравнению с ХТ с точки зрения ОВ для пациентов, имеющих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*, в то время как эффективность применения ИТК III поколения статистически не достоверна.

Обсуждение

В результате выполненного сетевого метаанализа мы впервые получили данные сравнения ОВ при применении ИТК III и II поколений у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ в 1-й линии. Проведенная работа позволяет сделать два основных вывода, которые могут являться значимыми с клинической точки зрения.

Во-первых, выполненный анализ показал, что ИТК III и II поколения не различаются с точки зрения влияния на ОВ при их применении в 1-й линии. Во-вторых, только ИТК

II поколения дают достоверный выигрыш для пациентов, несущих мутацию в экзоне 19 гена *EGFR*. Хотя снижение относительного риска смерти в сравнении с ХТ одинаковое, и полученные отличия в статистической значимости, вероятно, связаны с меньшим числом больных в группе с ИТК III поколения.

Одной из возможных интерпретаций полученных нами данных может являться то, что эффективное применение нескольких линий таргетной терапии, в частности переход со II поколения на III в случае выявления Т790М как механизма потери чувствительности, позволяет достичь сравнимых с достигаемыми на фоне изначального использования III поколения терапии показателей продолжительности жизни пациентов. Вне всяких сомнений, подход последовательного применения всего арсенала таргетных препаратов должен оставаться в арсенале онкологов, несмотря на некоторые различия в профиле токсичности этих препаратов.

Безусловно, проведенные сетевой метаанализ требует дополнения, имеет ряд ограничений в интерпретации, например, с точки зрения кроссовера, который не может быть учтен на основе опубликованных данных. Дальнейшие исследования

требуются для уточнения, в которых будет произведено сравнение выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и пр.

Однако настоящая работа является первым шагом на пути применения мощного инструмента, позволяющего закрыть многие вопросы в области сравнения эффективности данных, не имеющих прямого сравнения. Сетевой метаанализ должен войти в рутинную практику клинической онкологии для повышения качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Заключение

Проведенный сетевой метаанализ данных ОВ клинических исследований применения ИТК разных поколений в качестве 1-й линии терапии у пациентов с *EGFR*-ассоциированным НМРЛ позволил выявить следующее: применение ИТК III и II поколения имеет сходную эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70 (1): 7–30.
2. Dai L, Luo C-Y, Hu G-X, et al. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases. *Ann Palliative Med* 2020; 9 (4): 2062–71.
3. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. *EGFR* mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer* 2017; 113: 37–44.
4. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer patients. *Exp Rev Respir Med* 2020; 14 (6): 565–76.
5. Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction Targeted Ther* 2019; 4 (1): 61.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–8.
7. Li J, Kwok HF. Current Strategies for Treating NSCLC: From Biological Mechanisms to Clinical Treatment. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (6): 1587.
8. Моисеенко Ф.В., Богданов А.А., Волков Н.М. и др. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы *EGFR* и их комбинированных режимов при *EGFR*-ассоциированном НМРЛ. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2): 5–30 [Moiseenko F.V., Bogdanov A.A., Volkov N.M., et al. Meta-analysis of effectiveness of different generations of tyrosine kinase inhibitors *EGFR* and their combined regimens in *EGFR*-associated NSCLC. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2020; 10 (2): 5–30 (In Russian)].
9. Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol* 2019; 9: 822.
10. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, et al. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS One* 2014; 9 (12): e115065.
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3 (4): 312–24.
12. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R. Springer, 2015.
13. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26 (9): 1883–9.
14. Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of *EGFR* T790M mutations and *BIM* mRNA expression on outcome in patients with *EGFR*-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (7): 2001–10.
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
16. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 54–9.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of *EGFR* mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26 (9): 1877–83.
18. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (12): 1978–84.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16 (2): 141–51.
20. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and *EGFR*-Activating Mutations. *Drugs* 2020.
21. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with *EGFR* mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270–7.
22. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382 (1): 41–50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU