

# Недрібноклітинний рак легені: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія

30 червня на онлайн-платформі для лікарів Hippocrates Continuing Medical Education відбувся вебінар, присвячений актуальним питанням недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), за участю відомих українських вчених. Зокрема, було розглянуто сучасні підходи до діагностики раку легені, виявлення мутацій, важливі аспекти хірургічного втручання, хіміотерапії, таргетної терапії, а також розроблення індивідуального плану лікування хворих.



**Онкогорткальний хірург Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ), кандидат медичних наук Віталій Валерійович Соколов** представив доповідь «Радикальна резекція НДРЛ – як досягти максимуму?».

– Вагоме значення для оцінювання ефективності проведеного лікування НДРЛ, та, відповідно, прогнозу захворювання має визначення R-статусу, який демонструє наявність або відсутність залишкової пухлини. На сьогодні актуальною залишається така класифікація резидуальних пухлин: R<sub>x</sub> – резидуальна пухлина не може бути визначена; R<sub>0</sub> – немає резидуальних пухлин; R<sub>1</sub> – мікроскопічна резидуальна пухлина; R<sub>2</sub> – макроскопічна резидуальна пухлина (J.D. Brierley et al., 2016).

Згідно з пропозицією Міжнародної асоціації з вивчення раку легені (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC), про R<sub>0</sub>-статус свідчить наявність вільних від пухлинного росту країв резекції, проведення систематичної або специфічної до частки легені лімфодисекції, відсутність екстракапсулярного росту в лімфатичних вузлах, які були видалені окремо, або у краях резекції легені та наявність неураженого найвищого видаленого лімфатичного вузла (R. Rami-Porta et al., 2005).

Що стосується систематичної лімфодисекції, то, згідно з міжнародним консенсусом, вона передбачає проведення *en bloc* резекції медіастинальної жирової клітковини із лімфатичними вузлами або як альтернативу – дисекції лімфатичних вузлів шонайменше 3 зон із обов'язковим виключенням лімфовузлів зони 7, а також виконання відцентрової дисекції лімфатичних вузлів кореня легені й інтралегеневих лімфатичних вузлів з метою визначення радикальності (P. Goldstraw et al., 1997). Критеріями нерадикальної лімфодисекції є наявність пухлини в краях резекції, екстракапсулярне поширення пухлини у лімфатичних вузлах, що видалені окремо, або в краях резекції основної пухлини, не видалені повністю уражені лімфатичні вузли та позитивний результат цитологічного дослідження плевральної або перикардальної рідини (R. Rami-Porta et al., 2005). Якщо край резекції мікроскопічно вільний від пухлини, але є один із таких факторів, як-от інтраопераційне видалення лімфатичних вузлів було менш ретельним, ніж систематична або специфічна до частки легені лімфодисекція, найвищий видалений медіастинальний лімфатичний вузол є ураженим, бронхіальний край резекції містить карциному *in situ* або результат цитологічного дослідження лаважу плеври позитивний, резекція вважається сумнівною.

Важливе значення має наявність клітин карциноми у рідинах організму. Так, K. Kadota та співавт. (2015) продемонстрували негативний вплив поширення карциноми дихальними шляхами (Sprague Through Air Spaces, STAS) на частоту рецидивів і тривалість життя пацієнтів з аденокарциномою легень ранніх стадій. Проте, на відміну від бронхіального слизу, плевральної та перикардальної рідини, лімфатичних судин тощо, поширення клітин карциноми в межах дихальних шляхів на сьогодні не відображене у класифікації TNM. Окрім цього, перспективним є визначення клітин карциноми у крові. Зокрема, сьогодні активно вивчається прогностичне значення та доцільність включення рідинної біопсії в комплекс обстежень для стадіювання раку (M. Yang et al., 2018).

Таким чином, радикальна резекція – дещо більше, ніж резекція легені. Вона передбачає мінімально допустиме видалення лімфатичних вузлів та є найкращим способом хірургічного лікування НДРЛ, що підтверджено у багатьох дослідженнях.



**Генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка** розповів про діагностику мутацій гена рецептора епідермального фактора росту (*EGFR*) при НДРЛ.

– Наявність ознак залозистого або плоскоклітинного диференціювання за результатами морфологічного дослідження дає змогу класифікувати НДРЛ як аденокарциному або плоскоклітинний рак відповідно. Проте часто чіткі диференційні ознаки окремого підтипу НДРЛ відсутні. У такому разі діагноз може бути уточнений з допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Так, у роботі F.D.C. Bernardi та співавт. (2018) ІГХ дослідження дало змогу підтвердити морфологічно встановлений діагноз аденокарциноми легень у 84,5% випадків, діагноз НДРЛ, ймовірно, аденокарцинома – у 67,5%, плоскоклітинний рак – у 88,9% та НДРЛ, ймовірно, плоскоклітинний рак – лише у 54,0% випадків.

Як відомо, мутації онкогенів найчастіше виявляють саме при аденокарциномі легень. Зокрема, приблизно у четвертій частині пацієнтів з аденокарциномою виявляють мутації *EGFR*. Найпоширеніші мутації гена *EGFR* при НДРЛ – делеції в екзоні 19 та точкові мутації в екзоні 21 (*L858R*) – є чутливими до лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК). Що стосується мутацій

в екзоні 20, то вони здебільшого вважаються нечутливими до такої терапії. В осіб європейської раси мутації *EGFR* спостерігають у близько 15% випадків НДРЛ, тоді як у українських пацієнтів – у 20%. При цьому поширеність мутацій у гені *EGFR* у хворих на НДРЛ жінок є статистично достовірно вищою, ніж у чоловіків (33,9 проти 8,2% відповідно; Я.В. Шпарик та ін., 2020).

Виявити мутації *EGFR* сьогодні можна за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції або секвенування нового покоління (NGS). Набуває поширення метод визначення циркулюючої ДНК пухлини в крові. Зокрема, дослідження альтернативного виду матеріалу слід розглядати при негативному чи сумнівному результаті первинного тестування. Такий підхід сприятиме найкращому вибору пацієнтів, яким показане таргетне лікування.

Відомо, що мутація *T790M* є основним механізмом формування набутої резистентності до терапії анти-*EGFR* ІТК першого та другого покоління. У цьому аспекті перевага надається застосуванню осимертинібу у 2-й лінії лікування порівняно з хіміотерапією (ХТ), що дозволяє покращити медіану загальної виживаності (ЗВ) таких пацієнтів (10,1 проти 4,4 міс) і знизити відносний ризик розвитку метастазів у центральній нервовій системі на 68% (T.S. Mok et al., 2017). Тестування на наявність мутації *T790M* рекомендовано розпочинати із дослідження плазми крові, при отриманні негативного результату розглядають можливість повторної біопсії. Якщо результат одного із зазначених досліджень позитивний – *T790M*-статус вважається позитивним (рис. 1; D.S. Ettinger et al., 2019).

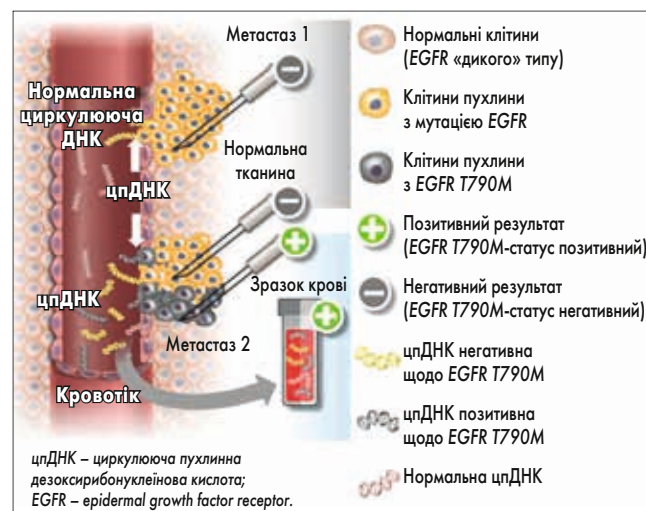


Рис. 1. Дослідження плазми крові з метою виявлення мутації *EGFR T790M*

Що стосується вибору матеріалу для дослідження, то розбіжності у статусі мутації *EGFR* первинної пухлини та відповідних метастазів зустрічаються рідко. Враховуючи домішки лімфоїдних клітин, вищий ризик отримання хибнонегативного результату існує при аналізі зразків, взятих із лімфатичного вузла пацієнта з метастатичним раком легені. Таким чином, при виборі матеріалу для дослідження перш за все потрібно враховувати якість самих зразків, а не локалізацію пухлини. Одним із критичних моментів вибору стратегії тестування є кількість матеріалу. Зокрема, якщо вона невелика – доцільно розпочинати діагностику із проведення NGS.



Про еволюцію таргетної терапії при НДРЛ проінформував завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.

– Рак легені є основною причиною смерті від онкологічних захворювань у світі та Україні. Протягом року після встановлення діагнозу від раку легені помирає близько 60% пацієнтів, що є одним із найнесприятливіших показників річної летальності. З урахуванням високої смертності, за кількістю пацієнтів, які перебувають на обліку, рак легені посідає 11-те місце (GLOBOCAN 2020; Національний канцер-реєстр України, 2019–2020).

Проривом у лікуванні НДРЛ стало застосування таргетної терапії, яка дозволила збільшити медіану ЗВ пацієнтів з метастатичним НДРЛ, а саме з аденокарциномою, і наявністю геномних порушень порівняно зі стандартною терапією. Так, у дослідженні M.G. Kris та співавт. (2014) медіана ЗВ у пацієнтів без геномних порушень складала 2,1 року, з наявністю порушень і без таргетного лікування – 2,4 року, а у пацієнтів з геномними порушеннями, які отримували таргетну терапію, – 3,5 року.

Сьогодні рекомендовано застосовувати диференційований підхід до вибору 1-ї лінії лікування поширеного НДРЛ, що забезпечується попередньо проведеним молекулярним тестуванням з метою виявлення тих чи інших мутацій та оцінкою PD-L1

статусу. Виділяють три покоління ІТК: перше – ерлотиніб і гефітиніб, друге – афатиніб і дакомітиніб та третє – осимертиніб. Відомо, що при застосуванні ІТК першого покоління відбувається зворотне інгібування *EGFR*; здатність цих препаратів проникати через гематоенцефалічний бар'єр є мінімальною. Пряме порівняння не дало змоги виявити істотної різниці у виживаності без прогресування (ВБП) пацієнтів, які отримували ерлотиніб або гефітиніб для лікування поширеного *EGFR*-позитивного НДРЛ. Так, медіана ВБП у дослідженні CTONG складала 13,0 проти 10,4 міс ( $p=0,108$ ) для ерлотинібу та гефітинібу відповідно. При цьому 64,8% пацієнтів приймали ці препарати у 1-й лінії лікування (J.J. Yang et al., 2017). Зіставні результати були отримані й у дослідженні WJOG, у якому препарати призначали після попередньої ХТ (медіана ВБП складала 10,0 проти 8,3 міс;  $p=0,424$  для ерлотинібу та гефітинібу відповідно; Y. Urata et al., 2016).

Препарат другого покоління афатиніб порівнювали з гефітинібом у 1-й лінії терапії пацієнтів із НДРЛ та мутаціями *EGFR* у дослідженні LUX-Lung 7. При оцінюванні медіани ВБП було отримано незначну, проте статистично достовірну різницю на користь афатинібу (медіана ВБП складала 11,0 проти 10,9 міс;  $p=0,017$ ). Застосування ще одного препарату другого покоління – дакомітинібу – дозволило подовжити медіану ВБП до 14,7 міс проти 9,2 міс у пацієнтів, що отримували гефітиніб ( $p<0,0001$ ; Y.L. Wu et al., 2017).

Осимертиніб – незворотний інгібітор тирозинкінази *EGFR* третього покоління, створений для таргетної терапії поширеного НДРЛ з мутацією *EGFR*, який чинить вплив у тому числі і на резистентну мутацію *T790M* та проявляє мінімальну активність проти *EGFR* немутованого дикого типу. Застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії поширеного *EGFR*-позитивного (делеції екзона 19 або *L858R*) НДРЛ порівняно з ерлотинібом або гефітинібом значно покращує виживаність, що було продемонстровано у дослідженні FLAURA (медіана ВБП складала 18,9 проти 10,2 міс відповідно;  $p<0,0001$ ; J.C. Soria et al., 2018).

Слід зауважити, що застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії поширеного *EGFR*-позитивного НДРЛ – перша та єдина терапія, що забезпечує медіану ЗВ понад 3 роки. Так, 3-річна ЗВ становить 54% у разі використання осимертинібу порівняно з 44% для ерлотинібу або гефітинібу (S.S. Ramalingam et al., 2020).

Відповідно до настанів Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), осимертиніб є препаратом вибору для 1-ї лінії терапії пацієнтів з метастатичним *EGFR*-позитивним НДРЛ (найвища категорія рекомендації – 1; NCCN, 2022; D. Planchard et al., 2018).

У дослідженнях FLAURA та AURA показано високу терапевтичну ефективність осимертинібу як у 1-й лінії терапії пацієнтів з НДРЛ і драйверними мутаціями у гені *EGFR*, так і у хворих із мутацією резистентності *T790M*, які раніше отримували ІТК першого покоління (S. Inman et al., 2017).

Проте потрібно пам'ятати, що швидке прогресування захворювання та смерть, поганий функціональний статус, погана працездатність, що може бути спричинена наявністю метастазів у мозку, а також вибір пацієнта, є тими факторами, які у 30–50% випадків унеможливають застосування будь-якого системного лікування 2-ї лінії при НДРЛ (T. Valava et al., 2016; J. Roepert et al., 2018). Окрім цього, чинником, який заважає пацієнтам отримувати осимертиніб у 2-й лінії лікування, є складнощі виявлення мутації *T790M* (J. Roepert et al., 2018).

Нещодавно було представлено результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази ADAURA, у якому вивчали застосування осимертинібу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з НДРЛ ІВ–ІІІА стадії після радикального хірургічного втручання та за наявності *EGFR*-мутації. Так, порівняно із плацебо, осимертиніб знижував ризик розвитку рецидиву або смерті на 80% у пацієнтів з *EGFR*-позитивним НДРЛ ІВ–ІІІА стадії у разі використання після повної резекції пухлини. Дворічна ВБП при застосуванні осимертинібу становила 89%, плацебо – 52%. Ад'ювантна терапія осимертинібом знижувала ризик розвитку віддалених метастазів, у тому числі у центральній нервовій системі (рис. 2; Y.L. Wu et al., 2020).

Продовження на стор. 4.

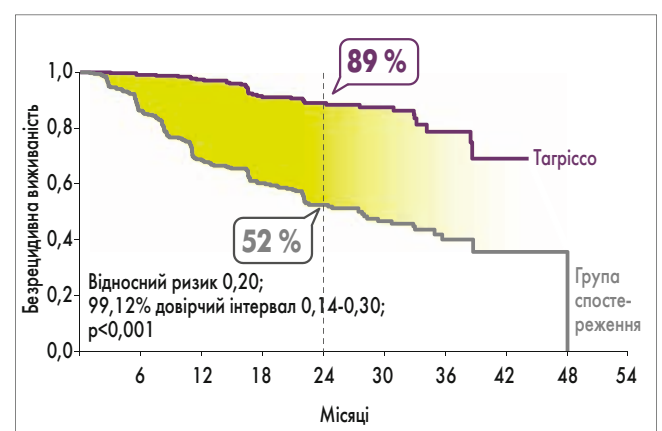


Рис. 2. Дослідження ADAURA: осимертиніб порівняно з плацебо знижує ризик рецидиву або смерті на 80% у пацієнтів із НДРЛ (стадія ІВ/ІІ/ІІІА) та *EGFR* після повної резекції пухлини (Y.-L. Wu et al., 2020)

# Недрібноклітинний рак легені: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія

Продовження. Початок на стор. 3.

Таким чином, ключову роль у визначенні тактики лікування при поширеному НДРЛ відіграють результати молекулярно-генетичного тестування. Монотерапія осимертинібом дозволяє досягти медіани ВБП і ЗВ 18,9 та 38,6 міс відповідно й характеризується сприятливим профілем безпеки. Застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії при поширеному *EGFR*-позитивному НДРЛ є пріоритетною опцією відповідно до рекомендацій NCCN та ESMO. При цьому лише 3 з 10 пацієнтів з поширеним НДРЛ матимуть можливість отримати осимертинібу у 2-й лінії лікування.



**Онкоторакальний хірург Міської клінічної лікарні № 4 м. Дніпро, доцент медичних наук, доцент Олександр Анатолійович Суховерша** розповів про історію проблеми, сучасні підходи до лікування хворих на НДРЛ із рідкісними мутаціями *EGFR* та власний досвід таргетної терапії пацієнтів з інсерцією в 20 екзоні *EGFR*.

— Протягом останніх десятиліть рак легені залишається ключовою причиною смерті пацієнтів онкологічного профілю, спричиняючи близько 1,5 млн смертей щорічно. Близько 80-85% випадків раку легені становить НДРЛ. Онкогенним драйвером розвитку раку легені, особливо НДРЛ, часто є гіперактивація рецептора епідермального фактора росту.

Донедавна найпоширенішими мутаціями *EGFR* при НДРЛ вважалися точкова мутація *L858R* в 21 екзоні (38%) та делеції в 19 екзоні (46%). Інші виявлені мутації гена *EGFR* (*S768I*, *L861Q*, *G719X*, *Ex20Ins*) склали в цілому не більше 10-15% і саме тому називалися рідкісними. Однак ці дані були отримані на основі використання методу полімеразної ланцюгової реакції, який вирізняється певною вибірковою фіксацією тих генетичних змін, що вивчаються, і часто «ігнорує» супутні мутації гена, тим самим плутаючи картину поширеності різноманітних молекулярних подій та результати уже завершених клінічних досліджень. На сьогодні для ідентифікації молекулярних змін застосовується NGS-технологія, яка демонструє наявність щонайменше 200 варіантів мутацій, причому на «класичні» *Del 746* (19 екзон) і *L858R* (21 екзон) припадає лише по 28% (С. Meador et al., 2021). Відтак, «рідкісні» мутації виявляються уже не такими рідкісними, бо складають до 44% від загальної кількості (за даними Національного інституту раку США). Серед цієї надзвичайно строкатої групи мутацій найбільш важливою з біологічної та клінічної точки зору є інсерція у 20 екзоні, яка складає 23-43% від кількості «рідкісних форм», або до 20% від усіх мутацій *EGFR*.

Протягом усього періоду розвитку таргетної терапії *EGFR*-позитивного НДРЛ зверталася увага на «класичні» варіанти мутацій у 19 і 21 екзонах та мутації резистентності *T790M* у 20 екзоні. На цьому шляху були досягнуті визначні успіхи, пов'язані насамперед із впровадженням ІТК третього покоління — осимертинібу. Водночас лікування НДРЛ з «рідкісними» мутаціями, насамперед — випадків з інсерцією у 20 екзоні, залишається практично не вирішеним завданням, і ці варіанти раку розглядаються як первинно резистентні. Чому так складно розробити підходи до лікування НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні? Основна причина — це величезне різноманіття варіантів цих мутацій, яких зараз налічується більше 40. Серед них є складні мутації, в тому числі й у позаклітинному домені *EGFR* (2-15 екзон). Можливі подвійні мутації у 20 екзоні: одночасно *EGFR* та *Her-2-neu* (М.Е. Arcila et al., 2012). Біологія цих мутацій схожа, а відтак таргетні препарати часто вживають одночасно на обидві мутації. Однак спектр, набір варіантів молекулярних мутацій *EGFR* набагато ширший, ніж *Her-2-neu*, що, безумовно, позначається на ефективності лікування.

У чому причина резистентності інсерції в 20 екзоні до наявних ІТК *EGFR*? Причина — в локалізації та структурі мутації. Тривимірне структурне моделювання передбачає, що ці мутації по-різному впливають на зв'язування з ІТК *EGFR*. 20 екзон *EGFR* містить спіраль альфа-С, за якою йде петля Р. Під час інсерції 20 екзона конформація спіралі альфа-С та Р-петлі змінюється, що призводить до стеричної перешкоди та звуження кишені зв'язування з ІТК. Найбільш пошкодуючі мутації «гарячих точок» найчастіше виникають віддалено від С-спіралі і складають 80-90% усіх інсерцій 20 екзона.

Це ще раз підкреслює важливість і складність розроблення адекватної й ефективної терапії для пухлин із рідкісними мутаціями *EGFR* у цілому та інсерцією в 20 екзоні зокрема. Саме тому дослідження і зосереджені на простішому завданні — підходах до терапії лише випадків з інсерцією в 20 екзоні. За умови досягнення успіхів при лікуванні цієї групи пацієнтів, у тому числі за рахунок «програмованих» ліків, що створюються на теоретичних базисах, можливе поширення підходів на інших представників рідкісних мутацій *EGFR*.

Перші спроби лікування НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні *EGFR* здійснено 2016 року, коли були застосовані препарати другого покоління білка теплового шоку 90 (HSP90) — люмінеспіб (AUY922), ганетеспіб, щоправда з обмеженим клінічним ефектом (ORR — 17%). У 2018 році схожі результати були отримані при введенні позитивіну (ORR — 15%) — ІТК, який ковалентно

та незворотно пригнічує *EGFR* та *Her-2-neu* (NCT03318939, ZENITH20). Відомі також безуспішні спроби використання моноклональних антитіл: цетуксимабу, нецитумумабу, бевацизумабу. У цьому ж 2018 році перші клінічні успіхи в лікуванні хворих на НДРЛ з інсерцією у 20 екзоні були продемонстровані при застосуванні ІТК *EGFR* III покоління осимертинібу (Z. Piotrowska et al., 2020; R. Salvaggi, 2022).

Осимертиніб можна розглядати як один з основних таргетних препаратів для лікування пухлин з інсерцією в 20 екзоні. Ключовою перевагою осимертинібу є його широке терапевтичне вікно щодо різноманітних мутативних варіантів *EGFR*, включно з інсерціями в 20 екзоні. Це відображається в результатах досліджень *in vitro* (38789-803), які дали експериментальне обґрунтування виключного можливостей осимертинібу порівняно з іншими ІТК першого-другого покоління. В аналогічних дослідженнях (885-96) визначено чутливі до осимертинібу варіанти молекулярних мутацій (*D770\_N77* та *V769\_D770*).

Осимертиніб був першим препаратом, ефективність якого продемонстрована в клінічній практиці та маломасштабних дослідженнях. Зокрема, Y. Qin та співавт. проаналізували молекулярну структуру у близько 25 тис. пацієнтів з НДРЛ і мутацією *EGFR* та виявили 547 випадків мутацій з інсерцією в 20 екзоні. 65 пацієнтів отримували лікування ІТК: ІТК першого покоління — 51 хворий; афатиніб — 10 пацієнтів; позитивініб — 12 хворих та осимертиніб — 22 пацієнти. Серед 65 хворих, які лікувалися ІТК, 15 отримували щонайменше 2 ІТК послідовно. Найкращі результати у 2-й лінії терапії продемонстрував осимертиніб (Y.R. Qin et al., 2020).

Ефективність і прийнятний профіль безпеки осимертинібу у дозі 80 мг для лікування НДРЛ з рідкісними мутаціями *EGFR* були продемонстровані у дослідженні KCSG-LU15-09, у якому взяли участь 36 пацієнтів, 22% із них мали мутацію *S768I* в 20 екзоні. Відповідно до отриманих результатів редукція пухлини спостерігалась у 38% пацієнтів, а медіана ВБП у цій групі склала 12,3 міс (J.H. Cho et al., 2020).

На підставі експериментальних обґрунтувань і даних клінічних спостережень осимертиніб на сьогодні входить до основних таргетних препаратів, які вивчають у клінічних дослідженнях, пов'язаних з інсерцією в 20 екзоні. Так, 3 з 11 рандомізованих досліджень щодо інсерції в 20 екзоні ґрунтуються на застосуванні осимертинібу. Триває рандомізоване дослідження II фази ECOG-ACRIN 5162, присвячене вивченню ефективності осимертинібу в дозі 160 мг при лікуванні НДРЛ з мутаціями в 20 екзоні. У дослідженні включено 21 пацієнта, з них 15 жінок. Відповідно до отриманих результатів у 1 пацієнта зареєстрована повна відповідь на лікування, у 4 — часткова, у 12 (60%) пацієнтів — стабілізація захворювання. Частота об'єктивної відповіді становила 25%, а медіана ВБП — 9,7 міс (Z. Piotrowska et al., 2020).

На сьогодні в групу препаратів, які демонструють відносно високу ефективність у лікуванні НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні, також входять амівантамаб та мобоцетиніб (ТАК-788), які не зареєстровані в Україні. Терапія амівантамабом у пацієнтів з НДРЛ та інсерцією в 20 екзоні після прогресування на тлі прийому препаратів платини дозволила досягти медіани ВБП 8,3 міс, а рівень об'єктивної відповіді на неї склав 40% (K. Park et al., 2021). Медіана ВБП на фоні прийому мобоцетинібу становила 7,3 міс, медіана ЗВ — 24,0 міс, а тривалість відповіді на терапію — 17,5 міс (С. Zhou et al., 2021). Варто зауважити, що на досягнення ефекту від лікування має вплив і варіант

інсерції в 20 екзоні. Найкращі результати терапії мобоцетинібом спостерігаються при варіантах інсерції *ASV*, *SVD* та *NPH*.

Продовжуються клінічні дослідження нових препаратів і схем лікування: тарлокситинібу (RAIN-701), CLN-081, осимертинібу (NCT034114814, NCT03191149), комбінації афатинібу + цетуксимабу (BDTX-189), осимертиніб + нецитумумаб (NCT02496663), JMT101 + осимертиніб або афатиніб (NCT044483789) та ін.

Таким чином, пацієнти з інсерцією в 20 екзоні гена *EGFR* становлять гетерогенну групу щодо мутацій і можливостей лікування. Єдиним варіантом лікування пацієнтів з НДРЛ та інсерцією в 20 екзоні гена *EGFR* в Україні на сьогодні є використання осимертинібу.

На завершення доповіді О.А. Суховерша представив клінічні випадки із власної практики застосування осимертинібу.

## Клінічний випадок 1

Хвора Б., 1969 р.н., перебуває під спостереженням в онкоторакальному центрі МКЛ № 4 з березня 2016 р.

Клінічний діагноз: недрібноклітинний неплазматичний рак нижньої частки правої легені урТ2а урN0 M0 G2 ІВ стадії, після радикальної операції (13.03.2016 — нижня лобектомія справа з МЛЕ). Результати патогістологічного та ІГХ досліджень: помірно-диференційована папілярна аденокарцинома. Ад'ювантне лікування хворій не пропонувалося. У травні 2019 р. були виявлені метастази у надключичних лімфатичних вузлах справа (патогістологічне + ІГХ дослідження: метастази помірно-диференційованої аденокарциноми із заміщенням до 95%. Молекулярне дослідження зразків метастазів показало наявність інсерції в 20 екзоні гена *EGFR*; мутації генів *ALK*, *ROS1* не виявлено; визначалася слабко-позитивна (>1%) експресія PD-L1).

Хворій у 2019 р. проведено 6 курсів поліхіміотерапії (карбоплатин + пеметрексед) з подальшою дистанційною гамма-терапією (сумарна вогнищева доза 40 Гр на ділянку середостіння та 40 Гр на праву надключичну ділянку). У червні 2020 р. хвороба прогресувала — виявлені численні метастази в обох легенях. З 06.07.2020 р. пацієнтка отримувала таргетну терапію ІТК третього покоління осимертинібом (Таргіссо) у дозі 80 мг/добу впродовж перших 6 міс із подальшим переходом на 160 мг/добу. Завдяки призначенню такої схеми лікування вдалося досягти стабілізації захворювання через 3 міс (-8% за шкалою RECIST 1.1) та регресування пухлини через 12 міс (-39% за шкалою RECIST 1.1). Серед побічних явищ відмічали слабкість 1 ступеня, яка була наявна протягом усього лікування, та діарею 1 ступеня (періодично). Серйозні небажані ефекти не були зареєстровані.

У березні 2021 року пацієнтка захворіла на COVID-19 (30% ураження легень за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії), у зв'язку з клінічним станом була госпіталізована й отримувала патогенетичне лікування, гормоно- та антибіотикотерапію. Протягом лікування від COVID-19 прийом осимертинібу у дозі 160 мг/добу не припиняла. Відмічена позитивна динаміка, і хвора продовжила амбулаторне лікування. Через 16 міс таргетної терапії було зафіксоване прогресування хвороби (+17% за шкалою RECIST 1.1 та нові вогнища, лівобічний гідроторакс), прийом осимертинібу було припинено.

Враховуючи дані молекулярного тестування, хворій було рекомендовано проведення хіміоімунотерапії (карбоплатин + паклітаксел/атезолізумаб). З квітня по липень 2022 р. пацієнтка отримувала 4 курси хіміоімунотерапії, вдалося досягти стабілізації захворювання (-10% за шкалою RECIST 1.1). Загальна тривалість лікування складає 75 міс, воно продовжується.

## Клінічний випадок 2

Хвора Б., 1956 р.н., перебуває під спостереженням з грудня 2020 р.

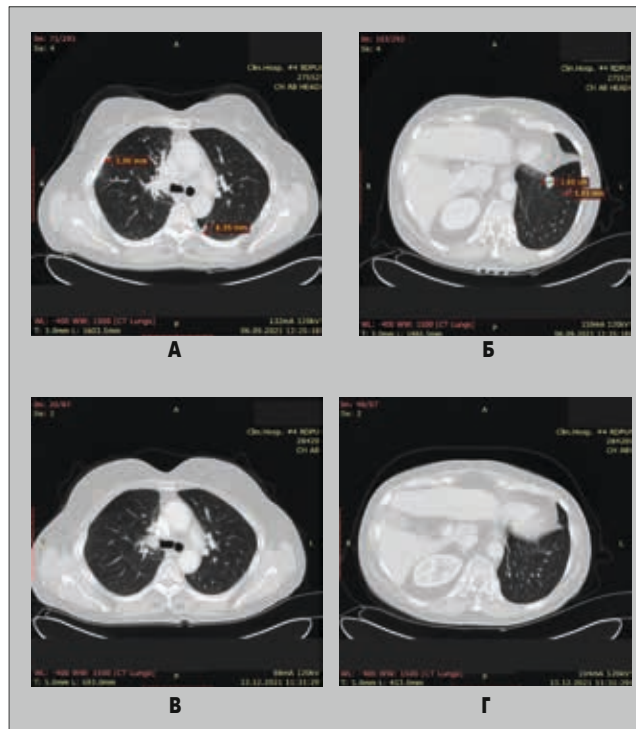
Клінічний діагноз: недрібноклітинний неплазматичний рак верхньої частки правої легені урТ2а урN2 M0 G2 ІІА стадії, після радикальної операції (17.12.2020 — верхня лобектомія справа з МЛД). Результати патогістологічного + ІГХ досліджень: аденокарцинома помірно- та низькодиференційована, з метастазами в 1 з 3 бронхопупмональних та у 6 з 8 середостінних лімфатичних вузлів.

Хворій проведено 4 курси ад'ювантної поліхіміотерапії (пеметрексед + карбоплатин). У липні 2021 р. виявлено прогресування хвороби: метастази в обох легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Молекулярне дослідження операційних зразків показало наявність інсерції в 20 екзоні та делецію в 19 екзоні гена *EGFR*, мутації гена *ALK* не виявлено. З вересня 2021 р. отримує таргетну терапію осимертинібом (Таргіссо) у дозі 80 мг/добу. Призначення цієї схеми дозволило досягти повного регресування метастазів пухлини у легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, що утримується вже впродовж 8 міс (рис. 3). На сьогодні загальна тривалість лікування становить 30 міс, воно триває.

\*\*\*

На завершення заходу відбулося жваве обговорення актуальних питань, що були висвітлені у доповідях. Зокрема, було підкреслено високу терапевтичну ефективність осимертинібу у пацієнтів з НДРЛ із мутаціями *EGFR* та метастазами у головному мозку.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**



**Рис 3. Комп'ютерна томографія. Динаміка стану пацієнтки під час таргетної терапії: А, Б — метастази у легенях, що виникли через 8 міс після операції; В, Г — повне регресування метастазів через 3 міс терапії**

ТАГРІССО РОЗСУВАЄ МЕЖІ МОЖЛИВОГО,  
ДЕМОНСТРУЮЧИ БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ  
ЛІКУВАННЯ ЯК ПІЗНІХ, ТАК І РАННІХ СТАДІЙ НДРЛ



## ТАГРІССО — перший ТКІ EGFR,

що продемонстрував зниження ризику рецидиву чи смерті **на 80%**  
у пацієнтів із НДРЛ (стадія ІВ/ІІ/ІІІА) з мутацією у гені EGFR  
після повної резекції пухлини порівняно з плацебо

(BP = 0,20 [99, 12% ДІ: 0, 140, 30]; P < 0,001)

НДРЛ – недрібноклітинний рак легень. EGFR – рецептор епідермального фактора росту; ВБП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб), затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Реєстраційне посвідчення № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125. 3. Suresh S, Ramalingam, et al, Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

### Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб) 40, 80 мг.

Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Показання. Тагриссо як монотерапію застосовують: 1) як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21; 2) як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів; 3) для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагриссо звіробій. Тагриссо не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування саме осимертинібом. Годування груддю слід припинити під час лікування лікарським засобом Тагриссо. Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (47%), висип (45%), пароніхія (33%), сухість шкіри (32%) та стоматит (24%). Побічні реакції 3 та 4 ступенів тяжкості в цих дослідженнях становили 10% та 0,1% відповідно. У пацієнтів, які приймали лікарський засіб Тагриссо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР було потрібне 3,4% пацієнтів. Випадки відміни лікарського засобу внаслідок побічної реакції становили 4,8%. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,6% серед пацієнтів азіатського походження, та 2,5% у пацієнтів іншого (не азіатського) походження). У більшості випадків після перерви у лікуванні було досягнуто поліпшення стану або одужання. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу. Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася. Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Побічні реакції. Зниження апетиту, діарея, висип, свербіж, пароніхія, зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Тагриссо див. в Інструкції для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Потужні індуктори CYP3A4 можуть знижувати вплив осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/16232/01, UA/16232/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату ТАГРІССО, затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com)

Тагриссо – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2022

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. +38 044 391 52 82, факс +38 044 391 52 81.

AstraZeneca