

EURTAC: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

ЭРЛОТИНИБ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОЗДНИХ СТАДИЙ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПО МУТАЦИЯМ EGFR

У пациентов европейской популяции с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) поздних стадий с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR), эрлотиниб продемонстрировал значительно более высокую эффективность относительно выживаемости без прогрессирования (ВБП), чем химиотерапия, и при этом лучшую переносимость [1]. Результаты исследования EURTAC (European Randomised Trial of Tarceva vs. Chemotherapy) усиливают доказательную базу, обосновывающую целесообразность рутинного определения мутаций EGFR в опухолевом материале больных с НМРЛ, и поддерживают применение ингибиторов тирозинкиназ EGFR в качестве оптимальной первой линии терапии пациентов с заболеванием, положительным по мутациям EGFR.

EURTAC — открытое рандомизированное исследование III фазы, проводившееся в Испании, Франции и Италии, в котором впервые осуществляли прямое сравнение эрлотиниба и химиотерапии на основе препарата платины в качестве первой линии лечения пациентов европейской популяции с НМРЛ поздних стадий, положительным по мутациям EGFR.

Опухоли подвергали скринингу на наличие мутаций, активирующих EGFR (например делеции в экзоне 19 или мутации L858R в экзоне 21); 174 пациента с опухолями, положительными по таким мутациям, рандомизировали для применения эрлотиниба (n=86) или химиотерапии (n=87). Первичной конечной точкой была ВБП в ИТТ-популяции (intention-to-treat — пациенты, получавшие по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата).

Окончательный анализ, проведенный по состоянию на 26 января 2011 г., продемонстрировал медиану ВБП равную 9,7 мес (95% доверительный интервал — ДИ— 8,4–12,3) у пациентов, принимавших эрлотиниб, по сравнению с 5,2 мес (95% ДИ 4,5–5,8) у больных, которые получали химиотерапию (отношение шансов — ОШ— 0,37; 95% ДИ 0,25–0,54; p<0,0001).

EURTAC — первое проспективное рандомизированное исследование III фазы, в котором также проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности эрлотиниба и химиотерапии на основе препарата платины, назнача-

емых в качестве первой линии лечения, у пациентов неазиатского происхождения с НМРЛ поздних стадий, положительным по мутациям EGFR. По сравнению с химиотерапией эрлотиниб ассоциировался со снижением относительного риска прогрессирования опухоли на 63%. ОШ прогрессирования в исследовании EURTAC составило 0,37; при объединении результатов 4 исследований препарата, проведенных в Азии, данный показатель равнялся 0,23 (95% ДИ 0,19–0,27). Таким образом, результаты исследования EURTAC показали, что ингибиторы тирозинкиназы EGFR обеспечивают сопоставимое повышение ВБП у пациентов — выходцев из стран Азии и больных европейской популяции с опухолями, положительными по мутациям EGFR.

Эффективность лечения эрлотинибом отмечали в большинстве подгрупп пациентов, включенных в анализ. Исключением, заслуживающим внимания, стали бывшие курильщики. Имеющиеся данные указывают на то, что по сравнению с бывшими курильщиками курящие пациенты получают больше пользы от лечения эрлотинибом; тем не менее небольшое количество больных в этих подгруппах (32 и 19 соответственно) не позволяет сделать окончательных выводов.

Кроме того, это наблюдение может объясняться различиями по другим характеристикам (например по общему состоянию здоровья) между группами,

и к тому же оно не согласуется с результатами, полученными ранее у пациентов с НМРЛ поздних стадий. Так, в исследовании OPTIMAL пользу от лечения эрлотинибом получали как настоящие, так и бывшие курильщики [2], а в исследовании Испанской группы по раку легкого (Spanish Lung Cancer Group) [6] у бывших курильщиков отмечали тенденцию к лучшему показателю ВБП по сравнению с никогда не курившими.

В ИТТ-популяции у 2 (2%) из 86 пациентов группы эрлотиниба был зафиксирован полный ответ; частичный ответ отмечали у 48 (56%) из 86 пациентов группы эрлотиниба и у 13 (15%) из 87 больных группы стандартной химиотерапии.

В более раннем исследовании Испанской группы по раку легкого с участием больных НМРЛ, положительным по мутациям EGFR, частота ответа на эрлотиниб составила 70,6% (139 из 197) [7]. В исследовании EURTAC ответ был подтвержден у 50 (58%) из 86 пациентов, принимавших эрлотиниб, и только у 13 (15%) из 87 больных группы химиотерапии. Частота ответа в группе химиотерапии в исследовании EURTAC была значительно ниже соответствующего показателя в исследованиях III фазы, проведенных в Азии (31–47%) [2–5]. Тем не менее в нескольких исследованиях III фазы, в которых сравнивали различные схемы химиотерапии на основе препарата платины в популяциях больных НМРЛ поздних стадий неазиатского проис-

хождения, частота ответа варьировала от 15 до 30,6% [8].

По показателю общей выживаемости группы существенно не различались: медиана общей выживаемости составила 19,3 мес (95% ДИ 14,7–26,8) в группе эрлотиниба и 19,5 мес (нижняя граница 95% интервала 16,1; верхняя граница не определена) в группе стандартной химиотерапии (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,65–1,68; $p=0,87$).

Статистически значимые различия в общей выживаемости между группами терапии отсутствовали. Недавно установлено, что пациенты с НМРЛ, положительным по мутациям EGFR, после прогрессирования заболевания могут успешно получать химиотерапию в рамках второй линии лечения [9, 10]. В исследовании EURTAC точно оценить общую выживаемость затруднительно вследствие того, что большинство пациентов группы химиотерапии после клинического прогрессирования заболевания были переведены на терапию эрлотинибом, что, очевидно, повлияло на выживаемость этих больных.

Наиболее частыми побочными реакциями в группе эрлотиниба были сыпь

(у 11 (13%) из 84 пациентов) III степени выраженности и повышение уровня аминотрансферазы (у 2 (2%) больных из 82) тоже III степени. В группе стандартной химиотерапии выявлены следующие проявления токсичности: анемия (у 3 (4%) пациентов) и нейтропения (у 18 (22%) случаях) III степени выраженности. Повышения частоты пневмонита в группе эрлотиниба не отмечали.

Пациенты, получавшие эрлотиниб, лечение переносили лучше, чем больные, которым назначали стандартную химиотерапию, при этом профили безопасности в обеих группах соответствовали таковым в предыдущих клинических исследованиях. Наиболее частыми побочными реакциями в группе эрлотиниба были кожная сыпь и диарея, которые в большинстве случаев имели легкую или среднюю степень тяжести. Тяжелые побочные реакции, связанные с терапией, в группе эрлотиниба встречались реже, чем в группе химиотерапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR

mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 13(3): 239–46. Epub 2012 Jan 26.

2. Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. et al. (2011) 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.*, 12: 735–42.

3. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, 362(25): 2380–8.

4. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 361(10): 947–57.

5. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. (2010) Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 11(2): 121–8.

6. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. (2009) Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 361(10): 958–67.

7. Rosell R., Molina M.A., Costa C. et al. (2011) Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin. Cancer Res.*, 17(5): 1160–8.

8. Goldstraw I.P., Ball D., Jett J.R. et al. (2011) Non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 378: 1727–40.

9. Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R. et al. (2011) Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci. Transl. Med.*, 3(90): 90ra59.

10. Sequist L.V., Waltman BA, Dias-Santagata D. et al. (2011) Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.*, 3(75): 75ra26

Публикация подготовлена редакцией журнала «Клиническая онкология»

UA.PRM.TAC.2013.04.01