

А.А. Завьялов¹, Д.А. Андреев², С.Е. Варламова¹**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ДЕМОНСТРИРУЮТ МНОГООБЕЩАЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: КОНГРЕСС ASCO 2022**¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

Контактное лицо: Завьялов Александр Александрович: azav06@mail.ru

Резюме

Рак легкого (РЛ) – это часто диагностируемая злокачественная опухоль, ежегодно уносящая жизни около 1,8 млн. человек по всему миру. В Российской Федерации группа опухолей органов дыхания: трахея, бронхи и легкое [1] занимает третье место (9,4%, оба пола) в структуре онкологической заболеваемости после злокачественных новообразований кожи с меланомой (15,0%), молочной железы (11,6%). До 80 % выявленных злокачественных опухолей легких приходится на долю немелкоклеточного рака (НМРЛ) [1]. Среди пациентов с НМРЛ, в 70 % случаев диагностируется IIIB - IV стадии процесса Медиана выживаемости больных этой группы составляет 4–5 месяцев, и только 10 % из них переживают 1 год с момента установления диагноза.

В данном исследовании изучены наиболее передовые клинические разработки по терапии метастатического НМРЛ, обсуждавшихся на Ежегодном конгрессе ASCO - 2022: новые опции терапии мНМРЛ с мутациями KRAS и другие стратегии таргетной терапии мНМРЛ.

Рассмотренные клинические разработки, посвященные таргетной комбинированной терапии метастатического НМРЛ, показывают многообещающие результаты и приемлемый профиль лекарственной безопасности при ее персонализированном назначении пациентам после прогрессирования в условиях стандартного лечения. Представленные на ASCO – 2022 результаты клинических исследований новейших лекарственных молекул свидетельствуют об их серьезной противоопухолевой эффективности. Персонализированные методы избирательного подавления специфических эффекторных путей онкогенеза обладают определенными клиническими преимуществами.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, клинические исследования, таргетная терапия, KRAS, MET, EGFR

Для цитирования: Завьялов А.А., Андреев Д.А., Варламова С.Е. Клинические исследования терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого демонстрируют многообещающие результаты: конгресс ASCO 2022//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 41–47. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-41-47

A.A. Zavyalov¹, D.A. Andreev², S.E. Varlamova¹**Clinical trials of metastatic non-small cell lung cancer therapy show promising results: ASCO Congress 2022**¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²The State Budgetary Institution Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department. Moscow, Russian Federation

Contact person: Bodrov Anton Vladimirovich: Bodroff.Antoha@yandex.ru

Abstract

Lung cancer (LC) is a commonly diagnosed malignant tumor that annually claims the lives of about 1.8 million peoples. In the Russian Federation, the group of tumors of the respiratory organs: trachea, bronchi and lung occupies the third place (9.4%, both sexes) in the structure of oncological morbidity after malignant neoplasms of the skin with melanoma (15.0%), breast (11.6%). Up to 80% of detected malignant lung tumors are non-small cell carcinoma (NSCLC). Among patients with NSCLC, stage IIIB-IV of the process is diagnosed in 70% of cases. The median survival of patients in this group is 4-5 months, and only 10% of them survive 1 year from the moment of diagnosis.

This study explored the most advanced clinical developments in the treatment of metastatic NSCLC discussed at the ASCO Annual Congress - 2022: new treatment options for mNSCLC with KRAS mutations and other targeted therapy strategies for mNSCLC.

The reviewed clinical developments on targeted combination therapy for metastatic NSCLC show promising results and an acceptable drug safety profile for its personalized administration to patients after progression under standard treatment conditions. Presented at ASCO - 2022, the results of clinical trials of the latest drug molecules indicate their serious antitumor efficacy. Personalized methods of selective suppression of specific effector pathways of oncogenesis have certain clinical advantages.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, clinical trials, targeted therapy, KRAS, MET, EGFR

For citation: Zavyalov AA, Andreev DA, Varlamova SE. Clinical trials of metastatic non-small cell lung cancer therapy show promising results: ASCO Congress 2022. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:41-47. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-41-47

Введение

Рак легкого (РЛ) – это часто диагностируемая злокачественная опухоль, ежегодно уносящая жизни около 1,8 млн. человек по всему миру [2], [3]. В Российской Федерации группа опухолей органов дыхания: трахея, бронхи и легкое – занимает третье место (9,4%, оба пола) в структуре онкологической заболеваемости после злокачественных новообразований кожи с меланомой (15,0%), молочной железы (11,6%) [4], [5]. В зарубежных странах РЛ также является ведущей онкологической патологией. Например, в Нидерландах РЛ занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО), являясь причиной свыше 10 тыс. смертей ежегодно [6].

До 80 % выявленных злокачественных опухолей легких приходится на долю немелкоклеточного рака (НМРЛ) [1]. Среди пациентов с НМРЛ, в 70 % случаев диагностируется III–IV стадии процесса. Медиана выживаемости больных этой группы составляет 4–5 месяцев, и только 10 % из них переживают 1 год с момента установления диагноза [7].

В соответствии с задачами Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего значительное снижение смертности от новообразований до 185 случаев на 100 тыс. населения, в РФ продолжается совершенствование качества и доступности для граждан самых современных и наиболее эффективных опций противоопухолевого лечения. [8]. Популяризация в клинической практике московского городского здравоохранения инновационных технологий ведения пациентов с метастатическим НМРЛ (мНМРЛ) напрямую отвечает целям Федерального проекта.

В начале июня 2022 года состоялся Ежегодный конгресс Американского научного общества клинической онкологии (ASCO) на котором были представлены обнадеживающие результаты клинических разработок, посвященных новым подходам к терапии в том числе пациентов с мНМРЛ [9].

Показателен опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах, так как в этой стране отмечается достаточно высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями при значениях онкологической смертности, близких к средним по Евросоюзу, а численность населения сопоставима, например, с Московским регионом Российской Федерации.

Таким образом, целью данного исследования стало изучение наиболее передовых клинических разработок по терапии метастатического НМРЛ, дискутировавшихся на цифровой платформе MED-Talks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [10]) по результатам докладов на Ежегодном конгрессе ASCO - 2022: новые опции терапии мНМРЛ с мутациями KRAS и другие стратегии таргетной терапии мНМРЛ [10].

Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской платформы MEDtalks.nl (Хилверсум, Нидерланды),

PubMed / Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «lung cancer», «lungcancer», «lungcarcinoma», «ASCO», «2022» и другие. Отбирались информационные ресурсы на английском, нидерландском и русском языках.

Результаты

Клиническое исследование KRYSTAL-1: эффективность адаграсиба (MRTX849) у пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C, а также прогрессирующих «untreated» метастазов в ЦНС

Мутация KRASG12C встречается в 14% случаев НМРЛ. KRAS является ключевым медиатором сигнального каскада RAS / MAPK, опосредующего молекулярные сигналы клеточного роста и пролиферации.

Метастазы в ЦНС выявляются у 27–42% пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C на момент постановки диагноза [11]. Медиана общей выживаемости у этой группы пациентов составляет около 5 месяцев. KRYSTAL-1 (NCT03785249) [12] – это поэтапное исследование фазы I/II, в котором изучается эффективность адаграсиба в монорежиме или в комбинации с другими препаратами у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях при наличии мутации KRASG12C [13]. Адаграсиб является ингибитором KRASG12C, который необратимо и селективно связывает KRASG12C, удерживая его в неактивном состоянии. Фармакокинетические свойства адаграсиба оптимизированы с целью увеличения периода полувыведения (~24 часа).

Пациенты, включенные в фазу исследования 1b получали адаграсиб в дозе 600 мг два раза в сутки. По состоянию на 31 декабря 2021 г. медиана наблюдения составила 6,6 месяца (было включено 25 пациентов с НМРЛ). Средний возраст пациентов составлял 66 лет, 52% были женщинами, у 28% и 72% регистрировался функциональный статус по шкале ECOG 0 и 1 соответственно. Медиана предшествующей системной терапии составляла 1 линию (диапазон 0 – 4+). Частота объективного интракраниального ответа в соответствии с модифицированными критериями RANO по итогам слепых централизованных экспертных заключений составила 31,6% (6/19; 3-ПО, 2-ЧО, 1-неподтвержденный случай ЧО). Уровень достижения контроля над интракраниальными очагами заболевания составил 84,2% (16 / 19). Медиана продолжительности интракраниального ответа не была достигнута (95% ДИ 4,1 – не установлено); медиана выживаемости без прогрессирования по оценке интракраниальных очагов составила 4,2 месяца (95% ДИ 3,8 – не установлено). Частота объективного системного ответа (шкала RECIST 1.1) по результатам слепых централизованных независимых экспертных заключений составила 35,0% (7 / 20), частота достижения контроля над заболеванием достигала 80,0% (16 / 20), а медиана продолжительности ответа составляла 9,6 месяцев (95% ДИ 2,7 – 9,6); медиана выживаемости без прогрессирования была 5,6 месяцев (95% ДИ 3,8 – 11,0). Данные по ОВ оказались неокончательными по всем зарегистрированным пациентам, медиана на момент

анализа не была достигнута. Результаты изучения клинической безопасности применения адаграсиба подтверждали сведения, сообщавшиеся ранее: НЯ (ассоциированные с лечением) любой степени встречались у 96% пациентов, НЯ 3 степени – у 36%, НЯ 4 / 5 степени тяжести не отмечались. Ожидается презентация дополнительных данных по эффективности адаграсиба в отношении интракраниальных проявлений заболевания (способ оценки: ИК – RECIST) [13].

Полученные данные демонстрируют приемлемый профиль клинической безопасности адаграсиба, а также достаточную способность препарата проникать в ЦНС с достижением эффективного контроля интракраниальных очагов заболевания у пациентов (в группе с ранее нелеченными прогрессирующими метастазами в ЦНС) получавших лечение ранее в связи с мНМРЛ и мутацией KRASG12C [13].

Клиническое исследование KRYSTAL-1: эффективность/активность и безопасность адаграсиба (MRTX849) у пациентов с распространенным / метастатическим НМРЛ и мутацией KRASG12C

На конгрессе ASCO 2022 были опубликованы результаты анализа по пациентам, включенным в когорту А исследования 2 фазы, выполняемого с намерением зарегистрировать препарат адаграсиб. В рамках исследования адаграсиб (в дозе 600 мг внутрь 2 раза в день) назначали пациентам с НМРЛ, получавшим ранее платиносодержащую химиотерапию и анти-PD-1/L1 – терапию. По состоянию на 15 октября 2021 г. 116 пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C были зарегистрированы и получили лечение. Медиана периода наблюдения составила 12,5 месяцев. Исходными характеристиками пациентов были: средний возраст 64 года, 65% – женщины, 15,5% и 83,6% имели функциональный статус 0 и 1 соответственно по шкале ECOG; 98,3% пациентов получали адаграсиб после предшествующего применения иммунотерапии и ХТ (медиана: 2 линии предшествующей системной терапии). Частота объективного ответа по результатам слепых централизованных независимых заключений составила 42,9% (48 / 112), а частота достижения контроля над заболеванием – 79,5% (89 / 112). Продолжают получать терапию – 31 пациент. Медиана продолжительности ответа составила 8,5 месяцев (95% ДИ 6,2 – 13,8), а медиана ВБП – 6,5 месяцев (95% ДИ 4,7–8,4), медиана ОВ – 12,6 месяцев (95% ДИ 9,2 – не установлено). Связанные с лечением НЯ любой степени тяжести возникали у 97,4% пациентов, НЯ ≥ 3 степени – у 45,7%, 2 случая НЯ 5-й степени тяжести, в 8 (6,9%) случаях в связи с развитием НЯ пришлось прекратить лечение. Наиболее частыми ($\geq 25\%$) НЯ (любой степени) были диарея (62,9%), тошнота (62,1%), рвота (47,4%), утомляемость (40,5%), повышение активности АЛТ / АСТ (27,6% / 25%). Возрастание уровня креатинина крови отмечалось у 25,9%; наиболее частыми ($\geq 5\%$) НЯ 3/4 степени тяжести были повышение уровня липазы (6%) и анемия (5,2%) [14].

Таким образом, адаграсиб демонстрирует многообещающую эффективность при назначении па-

циентам с НМРЛ и мутацией KRASG12C, получавшим лечение ранее. Продолжается клиническое исследование 3 фазы (KRYSTAL-12), нацеленное на оценку эффективности монотерапии адаграсибом по сравнению с доцетакселом у пациентов с KRASG12C-мутантным НМРЛ, получавших предшествовавшую терапию [15].

Объединенный анализ FDA: исходы терапии 1-ой линии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в комбинации с химиотерапией и без нее в подгруппах больных распространенным НМРЛ в зависимости от KRAS – мутационного статуса и наличия экспрессии PD-L1

Накопленные данные свидетельствуют о недостаточном влиянии терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ICI) у пациентов с НМРЛ, характеризующимся наличием различных целевых мутаций. Тем не менее, результаты немногочисленных ретроспективных клинических исследований указывают на развитие положительных эффектов при назначении ICI в первой линии пациентам с KRAS-мутированным НМРЛ. Был выполнен дополнительный интегративный анализ результатов 12 регистрационных клинических исследований.

В анализируемых исследованиях KRAS - мутационный статус были определены у 1430 пациентов (61% случаев дикого типа, 39% мутированный). Доля пациентов с мутацией KRASG12C составляла 11% среди всех больных с KRAS - мутациями (157 / 555). Демографические характеристики пациентов с мутацией KRASG12C и с KRAS дикого типа оказывались схожими. Доля пациентов мужского пола была 60%, 89% относились к европеоидной расе, у 60% пациентов выявлялся PD-L1 положительный статус, 67% больных являлись бывшими или текущими курильщиками. Подробные результаты ретроспективного исследования отражены в таблице 1 [16].

Пациенты с KRAS - мутированным НМРЛ и с НМРЛ - дикого типа получали схожий эффект от назначения ХТ в комбинации с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в 1-й линии. Лечение пациентов с KRAS-мутированным НМРЛ путем применения комбинированной схемой ХТ + ICI приводило к лучшим результатам по сравнению с исходами только ХТ или терапии ICI в монорежиме.

Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS: эффективность и безопасность амивантамаба у пациентов с НМРЛ и мутацией в виде пропуска экзона 14 в MET

Updated results of the CHRYSALIS clinical trial: Efficacy and safety of amivantamab in patients with NSCLC and exon 14 skip mutation in METATRADER

Амивантамаб представляет собой полностью человеческие биспецифические антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) и MET. Препарат одобрен для лечения НМРЛ с инсерцией экзона 20 в EGFR после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. Принимая во внимание биспецифический характер действия этих антител, изучаются возможности их применения у пациентов с первичной экзон 14 скиппинг – мутациями в MET

Median OS and ORR in patients with KRAS mutated, G12C, or wildtype NSCLC treated with chemo+ICI, ICI alone, or chemo alone.						
KRAS status (n)	Median OS (months): chemo+ICI (95% CI)	Median OS (months): ICI alone (95% CI)	Median OS (months): chemo alone (95% CI)	ORR: chemo+ICI (95% CI)	ORR: ICI alone (95% CI)	ORR: chemo alone (95% CI)
Mutated (555)	22.4 (18.2, NE) (n=219)	16.2 (11.1, NE) (n=135)	17.1 (12.3, 18.9) (n=201)	46 (39, 53)	37 (29, 46)	35 (28, 42)
G12C (157)	20.8 (11.3, NE) (n=58)	11.8 (8.2, NE) (n=45)	17.5 (10.7, 21.1) (n=54)	47 (33, 60)	33 (20, 49)	44 (31, 59)
Wildtype (875)	18.7 (16.0, 25.2) (n=313)	16.4 (13.4, 19.7) (n=240)	14.9 (12.2, 16.6) (n=322)	51 (46, 57)	33 (27, 40)	32 (27, 37)

NE = Not estimable

Рис. 1. Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS: эффективность и безопасность амивантамаба у пациентов с НМРЛ и мутацией в виде пропуска экзона 14 в MET. *Fig. 1.* Updated results of the CHRYSALIS clinical trial: Efficacy and safety of amivantamab in patients with NSCLC and exon 14 skip mutation in METATRADER

(METex14) в когорте пациентов, обозначаемой как «MET-2» в рамках исследования CHRYSALIS.

Клиническое исследование CHRYSALIS [17] — это активное в настоящее время исследование 1 фазы возможностей эскалации дозирования амивантамаба у пациентов с распространенным НМРЛ. Пациентам с первичным METex14, у которых заболевание прогрессировало или которые отказались от стандартного лечения, назначали амивантамаб в дозе 1050 мг (масса тела < 80 кг) или 1400 мг (масса тела ≥ 80 кг) еженедельно — 1 цикл, а затем раз в две недели. Ответ на терапию оценивали по шкале RECIST v1.1.

По состоянию на 2 декабря 2021 г. 43 пациента с METex14 получили лечение амивантамабом. Медиана возраста составляла 70 лет (интервал 43 – 88), 58% пациентов — женского пола, медиана предшествующих линий терапии составляла 2 (интервал 0 – 10) [в качестве предшествовавшего лечения применяли: кризотиниб (n=13), капматиниб (n=11), тепотиниб (n=5), антитела к MET (n=1)], и у 23% пациентов исходно регистрировались метастазы в головной мозг. Среди 36 пациентов (≥1 пост-базовая оценка течения заболевания) медиана продолжительности наблюдения составила 5,8 месяцев (интервал 0,3 – 15,8); 6 пациентов не получали предшествующую терапию, 11 не получали предшествующую терапию на основе ингибитора MET, 19 пациентов ранее получали лечение ингибитором MET.

Частота общего ответа составила 33% (50% [3/6] у пациентов, ранее не получавших лечения, 46% [5/11] — у пациентов, ранее не получавших MET-ингибитор, 21% [4/19] — у пациентов, получавших предшествующую терапию MET-ингибитором.

В целом, клиническая эффективность была достигнута в более, чем 54% случаев независимо от опций предшествующей терапии. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (интервал 2,1 – 12,2 месяцев); у 67% (8/13) пациентов продолжительность ответа была не менее 6 месяцев. Лече-

ние препаратом продолжается у 10 пациентов (с сохраняющимся ответом) из 12 ответивших на терапию пациентов (6,0–14,4 месяцев); у 2 пациентов лечение было прекращено через 2 и 12 месяцев соответственно. Профиль безопасности соответствовал ранее выявленному для амивантамаба.

Таким образом, можно сделать вывод, что амивантамаб обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении первичного НМРЛ с мутацией METex14, в том числе у пациентов после предшествующей терапии ингибитором MET [18].

Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS-2: сравнение эффективности амивантамаба и лазертиниба у пациентов с EGFR-мутантным НМРЛ после прогрессирования на осимертинибе и платиносодержащей химиотерапии

Предыдущие итоги лечения амивантамабом и лазертинибом оказались обнадеживающими у пациентов с прогрессированием после стандартной терапии осимертинибом и химиотерапии на основе препаратов платины [19]. На конгрессе ASCO - 2022 были представлены обновленные данные по этой популяции (когорта А) пациентов, анализируемой в рамках исследования CHRYSALIS-2 [20].

В когорте А проводили оценку эффективности амивантамаба и лазертиниба у пациентов с НМРЛ, сопровождающимся делецией экзона 19 или мутацией L858R в EGFR, с прогрессированием на 1-й / 2-й линии терапии осимертинибом с последующей ХТ в качестве последней линии терапии (целевая популяция, n=106), а также у пациентов прошедших ранее значительное число различных видов лечения ([more heavily-pretreated population], n=56), чье заболевание прогрессировало после терапии осимертинибом и платиносодержащей ХТ ± другие виды терапии независимо от их количества и последовательности назначения.

Пациенты получали амивантамаб в дозе 1050 мг внутривенно (1400 мг, ≥80 кг) + лазертиниб в дозе 240 мг внутрь. Оценка ответа проводили в соответствии со шкалой RECIST v1.1 среди пациентов, у которых исследуемая терапия была начата не позднее 17 марта 2021 г., что позволило регистрировать длительность ответа в интервале периода наблюдения продолжительностью ≥ 6 месяцев.

На 6 ноября 2021 г. 162 пациента были зарегистрированы и включены в когорту А (медиана возраста — 62 года, 65% — женщины, 61% азиаты, медиана числа линий предшествовавшей терапии — 3 [интервал, 2 – 14]). Медиана времени между последним приемом осимертиниба и введением первых доз амивантамаба + лазертиниба составила 6,3 и 2 месяцев в целевой группе и в популяции пациентов, получивших большое число вариантов предшествующей лекарственной терапии (heavily-pretreated population) соответственно. Из 50 пациентов в целевой популяции, поддающихся оценке эффективности, общая частота ответа по результатам слепых централизованных независимых заключений составила 36% (95% ДИ, 23 – 51), с 1 полным ответом (ПО) и 17 частичными ответами, а показатель выявления клинической пользы составил 58% (95%

ДИ, 43–72). Медиана продолжительности ответа не была достигнута. При медиане наблюдения 8,3 месяцев у 7 (39%) пациентов, ответивших на терапию, продолжительность ответа составила ≥ 6 месяцев.

Из 56 пациентов в популяции получавшей интенсивное предварительное лечение (медиана наблюдения 8,7 месяцев), частота объективного ответа составила 29% (95% ДИ, 17–42), с 1 полным и 15 частичными ответами. Показатель частоты достижения клинической пользы составила 55% (95% ДИ, 42–69), а медиана продолжительности ответа была 8,6 месяцев (95% ДИ, 4,2 – NR).

Предварительные данные в пользу противоопухолевой активности в отношении очагов в ЦНС были зарегистрированы у 8 пациентов с исходными поражениями головного мозга (7 из нецелевой популяции, 1 – из целевой), которые не получали лучевую терапию в период продолжительностью 1 год до включения в исследование.

Наиболее частыми НЯ были: инфузионные реакции (65%), паронихия (49%), сыпь (41%) и стоматит (39%). Наиболее частыми НЯ ≥ 3 степени тяжести (ассоциированные с лечением), были: инфузионные реакции (7%), акнеформный дерматит (5%) и гипоальбуминемия (4%). НЯ, приведшие к отмене лечения одним или обоими препаратами, регистрировались в 12% и 7% случаев соответственно.

Таким образом, в неселективной популяции пациентов, у которых возможности стандартного лечения на основе осимертиниба и платиносодержащей химиотерапии были исчерпаны, амивантамаб и лазертиниб демонстрируют обнадеживающую противоопухолевую активность с профилем безопасности, поддающимся терапевтическому контролю [21].

Заключение

Рассмотренные клинические разработки, посвященные таргетной комбинированной терапии метастатического НМРЛ, показывают многообещающие результаты и приемлемый профиль лекарственной безопасности при ее персонифицированном назначении пациентам после прогрессирования в условиях стандартного лечения. Представленные на ASCO – 2022 результаты клинических исследований новейших лекарственных молекул свидетельствуют об их серьезной противоопухолевой эффективности. Персонифи-

цированные методы избирательного подавления специфических эффекторных путей онкогенеза обладают определенными клиническими преимуществами.

При этом, выбор действенных таргетных препаратов напрямую зависит от молекулярно-генетического типа опухоли. Важно правильно установить молекулярный профиль опухоли у пациента и назначить наиболее эффективные препараты в каждом конкретном случае [5]. В связи с этим, современная парадигма клинических разработок и выбора опций лекарственного лечения злокачественной опухоли все больше смещается в сторону тумор-агностических подходов, в которых существенная роль отводится установлению молекулярно-генетического профиля злокачественного процесса без подробного выяснения (органных) патогистологических характеристик рака у пациента [22].

Следует отметить, что тумор – агностическая терапия является видом терапии, при которой, выбор лекарственных средств обосновывается генетическими и молекулярными особенностями злокачественного новообразования, независимо от его морфо - гистологического варианта или органной принадлежности первичного очага в организме. В рамках реализации этого принципа, одно и то же лекарственное средство может применяться для всех видов злокачественных новообразований, характеризующихся общими таргетными генетическими мутациями или биомаркерами. Подобный вариант таргетной терапии также считается тканевой агностической терапией [23]. Для принятия диагностических и терапевтических решений в онкологии широкое распространение получает NGS – быстрый и относительно недорогой метод секвенирования большого количества генов, имеющих решающее значение в алгоритмизации выбора эффективных опций лечения [24].

В целом, изучение интегративных / комбинированных стратегий применения новой таргетной терапии мНМРЛ, назначаемой на основе анализа молекулярных маркеров, прокладывает дальнейший путь к реализации принципов, направленных на увеличение продолжительности и качества жизни онкологических пациентов даже при «ускользании опухоли от ответа» и прогрессировании после стандартной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zugazagoitia J., Molina-Pinelo S., Lopez-Rios F., Paz-Ares L. Biological Therapies in Non-small Cell Lung Cancer // *Eur. Respir. J.* 2017. V.49, No. 3. P. 1601520. <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01520-2016>.
- Zhang Y., Ren J.S., Huang H.Y., Shi J.F., Li N., Zhang Y., Dai M. International Trends in Lung Cancer Incidence from 1973 to 2007 // *Cancer Med.* 2018. V.7, No. 4. P. 1479–1489.
- Слугин Е.Н., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н., Лопушанская О.О. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* 2021. Т.67, № 3. С. 315–322.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020. 252 с.
- Андреев Д.А., Завьялов А.А., Полякова К.И., Давыдовская М.В. Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы // *Пульмонология.* 2020. Т.30, № 4. С. 463–472.
- Longkanker Nederland. IKNL. Cijfers over longkanker. URL: <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken> (Accessed 2021 Aug 20).
- Wang Y., Hu G. fang, Wang Z. The Status of Immunosuppression in Patients with Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates with the Clinical Characteristics and Response to Chemotherapy // *Onco Targets Ther.* 2017. No. 10. P. 3557–3566. doi: 10.2147/OTT.S136259. eCollection 2017.
- Стилиди И.С., Геворкян Т.Г., Шпак А.Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» // *Вестник Росздравнадзора.* 2021. № 1. С. 46–53.
- American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022. URL: <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions> (Accessed 14.07.2022).

10. Van den Heuvel M., Dumoulin D. Oncologiejournaal 2022. Longcarcinoom // MEDtalks. URL: <https://www.medtalks.nl/asco2022-longcarcinoom> (Accessed 27.07.2022).
11. Mirati Therapeutics, Cision US Inc. New Late-Breaking Data on Investigational Adagrasib Show Regression of Central Nervous System (CNS) Metastases in Patients with KRASG12C-mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Active, Untreated CNS Metastases. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-late-breaking-data-on-investigational-adagrasib-show-regression-of-central-nervous-system-cns-metastases-in-patients-with-krasg12c-mutated-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-with-active-untreated-cns-metastases-3> (Accessed 27.07.2022).
12. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
13. Sabari J.K., Spira A.I., Heist R.S., Janne P.A., Pacheco J.M., Weiss J., Gadgeel S.M., Der-Torossian H., Velastegui K., Kheoh T., Christensen J.G., Negrao M.V. Activity of Adagrasib (MRTX849) in Patients with KRASG12C-Mutated NSCLC and Active, Untreated CNS Metastases in the KRYSTAL-1 Trial // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 17. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9009.
14. Spira A.I., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.H.I., Pacheco J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Velastegui K., Christensen J.G., yan xiaohong, Anderes K.L., Chao R.C., Janne P.A. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients with Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a KRASG12C Mutation // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9002. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9002.
15. National Library of Medicine. Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib) vs Docetaxel in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-12). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>. (Accessed 26.07.2022).
16. Nakajima E.C., Ren Y., Vallejo J.J., Akinboro O., Mishra-Kalyani P.S., Larkins E.A., Drezner N.L., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors with or Without Chemotherapy According to KRAS Mutational Status and PD-L1 Expression in Patients with Advanced NSCLC: FDA Pooled Analysis // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9001. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9001.
17. National Library of Medicine. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776> (Accessed 26.07.2022).
18. Krebs M., Spira A.I., Cho B.C., Besse B., Goldman J.W., Janne P.A., Ma Z., Mansfield A.S., Minchom A.R., Ou S.H.I., Salgia R., Wang Z., Llacer Perez C., Gao G., Curtin J.C., Roshak A., Schnepf R.W., Thayu M., Knoblauch R., Lee C.K. Amivantamab in Patients with NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutation: Updated Results from the CHRYSALIS Study // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9008. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008.
19. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Park K., Wang Y., Griesinger F., Yang J.H., Felip E., Sanborn R.E., Caro R.B., Bauml J.M., Chen J., Fennema E., Mahoney J., Trani L., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. 1193MO Amivantamab Plus Lazertinib in Post-Osimertinib, Post-Platinum Chemotherapy EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results from CHRYSALIS-2 // *Ann. Oncol.* 2021. No. 32. P. 952–953. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095275342104028X>.
20. National Library of Medicine. A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077463> (Accessed 26.07.2022).
21. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Lee S.H., Wang Y., Griesinger F., Yang J.C.H., Felip E., Sanborn R.E., Bernabe Caro R., Curtin J.C., Chen J., Mahoney J.M., Trani L., Bauml J.M., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. Amivantamab and Lazertinib in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung (NSCLC) after Progression on Osimertinib and Platinum-Based Chemotherapy: Updated Results from CHRYSALIS-2 // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16suppl. P. 9006. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006.
22. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm // *Cancer Treat. Rev.* 2020. No. 86. P. 102019. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300578>.
23. National Cancer Institute. Tumor-Agnostic Therapy. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-agnostic-therapy> (Accessed 27.07.2022).
24. Orlov-Slavu M.C., Popa A.M., Tulin A., Pantea Stoian A., Poiana C., Paleru C., Calu V., Nitipir C. The Utility of Next-Generation Sequencing in the Treatment Decision-Making for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // *Cureus.* 2021. V.13, No. 8. P. e16919.

REFERENCES

1. Zugazagoitia J., Molina-Pinelo S., Lopez-Rios F., Paz-Ares L. Biological Therapies in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Eur. Respir. J.* 2017;49;3:1601520. <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01520-2016>.
2. Zhang Y., Ren J.S., Huang H.Y., Shi J.F., Li N., Zhang Y., Dai M. International Trends in Lung Cancer Incidence from 1973 to 2007. *Cancer Med.* 2018;7;4:1479–1489.
3. Slugin Ye.N., Levchenko Ye.V., Imyanitov Ye.N., Lopushanskaya O.O. The Role of Egfr Mutation Testing in the Choice for Surgical Tactics in Nsclc Treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021;67;3:315–322 (In Russ.).
4. Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2019 Godu (Zabolevayemost i Smertnost) = Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2020. 252 p. (In Russ.).
5. Andreyev D.A., Zavyalov A.A., Polyakova K.I., Davydovskaya M.V. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Advanced Lung Cancer from Example of Preferential Medicine Provision in Moscow City. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal.* 2020;30;4:463–472 (In Russ.).
6. Longkanker Nederland. IKNL. Cijfers over longkanker. URL: <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken> (Accessed 2021 Aug 20).
7. Wang Y., Hu G. fang, Wang Z. The Status of Immunosuppression in Patients with Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates with the Clinical Characteristics and Response to Chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3557–3566. doi: 10.2147/OTT.S136259. eCollection 2017.
8. Stilidi I.S., Gevorkyan T.G., Shpak A.G. Improvement of Indicators of Federal Project Fight Against Oncological Diseases. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor.* 2021;1:46–53 (In Russ.).
9. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
10. Van den Heuvel M., Dumoulin D. Oncologiejournaal 2022. Longcarcinoom. MEDtalks. URL: <https://www.medtalks.nl/asco2022-longcarcinoom> (Accessed 27.07.2022).
11. Mirati Therapeutics, Cision US Inc. New Late-Breaking Data on Investigational Adagrasib Show Regression of Central Nervous System (CNS) Metastases in Patients with KRASG12C-mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Active, Untreated CNS Metastases. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-late-breaking-data-on-investigational-adagrasib-show-regression-of-central-nervous-system-cns-metastases-in-patients-with-krasg12c-mutated-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-with-active-untreated-cns-metastases-3> (Accessed 27.07.2022).
12. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
13. Sabari J.K., Spira A.I., Heist R.S., Janne P.A., Pacheco J.M., Weiss J., Gadgeel S.M., Der-Torossian H., Velastegui K., Kheoh T., Christensen J.G., Negrao M.V. Activity of Adagrasib (MRTX849) in Patients with KRASG12C-Mutated NSCLC and Active, Untreated CNS Metastases in the KRYSTAL-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;17. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9009.
14. Spira A.I., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.H.I., Pacheco J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Velastegui K., Christensen J.G., yan xiaohong, Anderes K.L., Chao R.C., Janne P.A. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients with Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a KRASG12C Mutation. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9002. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9002.
15. National Library of Medicine. Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib)

- vs Docetaxel in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-12). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>. (Accessed 26.07.2022).
16. Nakajima E.C., Ren Y., Vallejo J.J., Akinboro O., Mishra-Kalyani P.S., Larkins E.A., Drezner N.L., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors with or Without Chemotherapy According to KRAS Mutational Status and PD-L1 Expression in Patients with Advanced NSCLC: FDA Pooled Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9001. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9001.
 17. National Library of Medicine. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776> (Accessed 26.07.2022).
 18. Krebs M., Spira A.I., Cho B.C., Besse B., Goldman J.W., Janne P.A., Ma Z., Mansfield A.S., Minchom A.R., Ou S.H.I., Salgia R., Wang Z., Llacer Perez C., Gao G., Curtin J.C., Roshak A., Schnepf R.W., Thayu M., Knoblauch R., Lee C.K. Amivantamab in Patients with NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutation: Updated Results from the CHRYSALIS Study. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9008. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008.
 19. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Park K., Wang Y., Griesinger F., Yang J.H., Felip E., Sanborn R.E., Caro R.B., Bauml J.M., Chen J., Fennema E., Mahoney J., Trani L., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. 1193MO Amivantamab Plus Lazertinib in Post-Osimertinib, Post-Platinum Chemotherapy EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results from CHRYSALIS-2. *Ann. Oncol.* 2021;32:S952–953. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342104028X>.
 20. National Library of Medicine. A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077463> (Accessed 26.07.2022).
 21. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Lee S.H., Wang Y., Griesinger F., Yang J.C.H., Felip E., Sanborn R.E., Bernabe Caro R., Curtin J.C., Chen J., Mahoney J.M., Trani L., Bauml J.M., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. Amivantamab and Lazertinib in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung (NSCLC) after Progression on Osimertinib and Platinum-Based Chemotherapy: Updated Results from CHRYSALIS-2. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9006. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006.
 22. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 2020;86:102019. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300578>.
 23. National Cancer Institute. Tumor-Agnostic Therapy. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-agnostic-therapy> (Accessed 27.07.2022).
 24. Orlov-Slavu M.C., Popa A.M., Tulin A., Pantea Stoian A., Poiana C., Paleru C., Calu V., Nitipir C. The Utility of Next-Generation Sequencing in the Treatment Decision-Making for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2021;13;8:e16919.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 01.08.2022. **Принята к публикации:** 28.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 01.08.2022. **Accepted for publication:** 28.08.2022