

<sup>1</sup> *Московский областной  
научно-исследовательский  
клинический  
институт  
им. М.Ф. Владимирского  
(Москва, Россия)*

<sup>2</sup> *Московский областной  
онкологический диспансер  
(Москва, Россия)*

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АФАТИНИБА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО. II ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Л.М. Когония<sup>1</sup>, Е.В. Маркарова<sup>1</sup>, Г.А. Сташук<sup>1</sup>, В.Е. Шикина<sup>2</sup>

## CLINICAL EXPERIENCE OF AFATINIB APPLICATION IN NON-CELL LUNG CANCER OF LUNG. II LINE OF THERAPY

*Л.М. Когония<sup>1</sup>*

*Доктор медицинских наук, профессор, кафедра онкологии,  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2.*

*Е.В. Маркарова<sup>1</sup>*

*Кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра онкологии.  
E-mail: lali51@yandex.ru, katemarkarova@mail.ru.*

*Г.А. Сташук<sup>1</sup>*

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,  
отделение рентгенологии.*

*В.Е. Шикина<sup>2</sup>*

*Кандидат медицинских наук, заведующий дневным стационаром,  
Московский областной онкологический диспансер,  
143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6.*

*L.M. Kogoniya<sup>1</sup>*

*Docotr of Medicine, Professor, Oncology Department,  
Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI),  
129110, Moscow, st. Schepkina, 61/2.*

*E.V. Markarova<sup>1</sup>*

*Candidate of Medicine, Assistant, Oncology Department.  
E-mail: lali51@yandex.ru, katemarkarova@mail.ru.*

*G.A. Stashuk<sup>1</sup>*

*Doctor of Medicine, Senior Researcher, Department of Radiology.*

*V.E. Shikina<sup>2</sup>*

*Candidate of Medicine, Head of Day Hospital, Moscow Regional Oncology Center,  
143900, Moscow region, Balashikba, st. Karbysheva, 6.*

Целью настоящего сообщения является анализ собственных клинических данных о целесообразности применения афатиниба во II линии терапии при аденокарциноме легкого. На базе МОНИКИ накоплен материал по 12 пациентам с аденокарциномой легкого, получавших II линию терапии Афатинибом.

**Ключевые слова:** рак легкого, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, химиотерапия, таргетная терапия, эффективность, пожилой возраст, побочные явления.

The purpose of this report is to analyze your own clinical data on the usefulness of apathinib in the second line of therapy for pulmonary adenocarcinoma. On the basis of MONIKI medical institutions, material was accumulated for 12 patients with lung adenocarcinoma who received the second line of therapy with Afatinib.

**Keywords:** lung cancer, adenocarcinoma, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, chemotherapy, targeted therapy, efficacy, elderly, side effects.

**Введение**

Высокая распространенность злокачественных опухолей и относительная эффективность комплексной терапии до настоящего времени остается актуальной проблемой клинической онкологии.

Ежегодно в мире регистрируется до 14,1 млн новых случаев заболеваемости раком и 8,2 млн человек погибает от этой патологии (рис. 1) [1, 9].

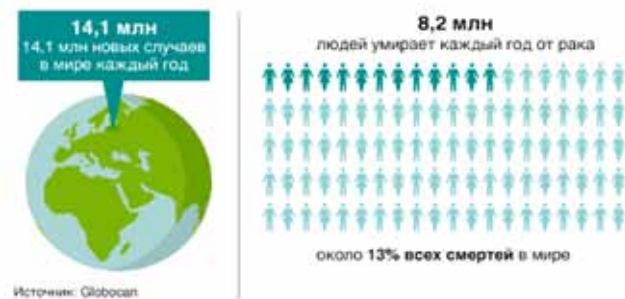


Рис. 1. Показатели заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире

В настоящее время принято считать, что predisposing фактором риска для рака легкого остается факт курения [6].

Среди 10 наиболее распространенных опухолей рак легких занимает 1-е место (рис. 2).

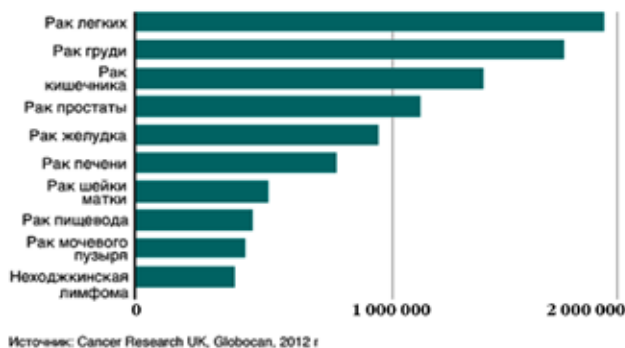


Рис. 2. 10 самых распространенных диагнозов раковых заболеваний в мире

Как представлено на диаграмме (рис. 3), согласно статистике, заболеваемость раком легких (РЛ) за последние годы заметно возросла во всех странах, особенно в развитых. Максимальные значения показателя зафиксированы в США (86:100 000 среди мужчин и 37:100 000 среди женщин), высокие значения регистрируют и в Европе, например, в Чехии 72 и 12 на 100 000 населения, соответственно.

Минимальные показатели заболеваемости наблюдаются в Китае и других восточных странах (45 и 13 на 100 000). Стоит отметить, что в наше время наблюдается активный прирост заболеваемости раком легких среди женского населения, соотношение пораженных мужчин и женщин составляет 4–8:1.

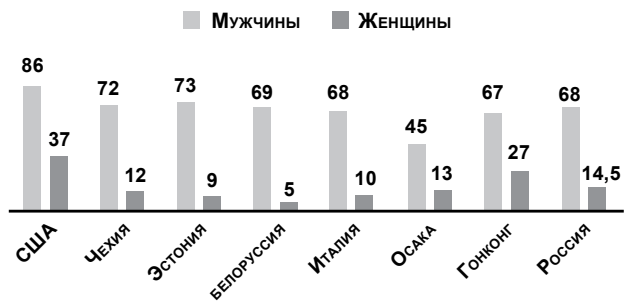


Рис. 3. Заболеваемость раком легкого в мире на 100 000 населения

Статистические мировые данные Global Cancer Observatory-IARCот 2018 года представлены в таблице и свидетельствуют о высокой степени заболеваемости раком легкого из расчета на 100 000 тыс. населения (табл. 1).

В России первые места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения распределены следующим образом: опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,6%), предстательной железы (14,0%), кожи (10,1%, с меланомой – 11,6%), желудка (7,8%), ободочной кишки (6,3%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (5,3%), лимфатической и кроветворной ткани (5,0%), почки (4,8%), мочевого пузыря (4,6%), поджелудочной железы (3,3%), гортани (2,4%). Значимую, по удельному весу, группу у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 24,0% всех злокачественных новообразований [15, 16] (рис. 4, 5).



Рис. 4. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2016 году

В РФ заболеваемость раком легких является одной из самых высоких в мире. Так, в 2013 году рак легких был диагностирован у 52 281 больного, смертность – в течение года с момента установления диагноза в том же 2013 году достигла 51,8% [8], на диспансерном учете состояло 126 958 человек. При этом доля больных с подтвержденным морфологическим диагнозом из

Таблица 1.

Статистические мировые данные заболеваемости раком легкого 2018 года, представленные Global Cancer Observatory-IARCot (на 100 000 тыс. населения)

Место	Страна	Мужчины	Страна	Женщины
1	Венгрия	77,4	Венгрия	41,4
2	Сербия	71,6	Дания	36,3
3	Турция	70,6	Голландия	32,7
4	Греция	67,8	Исландия	32,5
5	Монтенегро	62,9	Сербия	30,9
6	Босния и Герцеговина	62,4	США	30,8
7	Новая Каледония (Ф)	59,9	Англия	30,2
8	Армения	58,5	Канада	29,3
9	Македония	55,7	Норвегия	29,2
10	Белоруссия	54,5	Германия	27,4
11	Словакия	54,3	Северная Корея	27,4
12	Польша	52,7	Новая Зеландия	26,4
13	Бельгия	52,2	Новая Каледония	26,0
14	Франция	51,3	Польша	24,5
15	Румыния	50,7	Куба	24,1
16	Молдавия	50,5	Австралия	23,6
17	Болгария	50,1	Австрия	23,3
18	РФ	48,2	Китай	22,8
19	Северная Корея	48,1	Франция	22,5

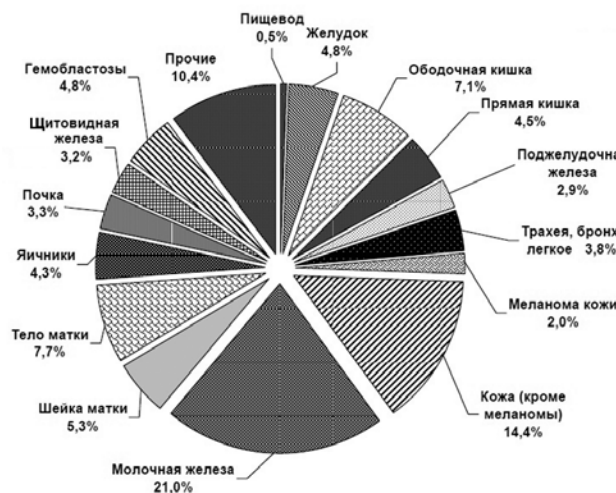


Рис. 5. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2016 году

пациентов с впервые установленным диагнозом рак легкого в РФ в 2013 году составляла 64,6%: I–II стадия была выявлена у 25,7% больных, IV стадия – у 39,4% пациентов [16].

Интересные данные представлены в таблице 2, где прослежены показатели по заболеваемости раком легких за период 2004–2014 годах в РФ. Отмечается

незначительное снижение этого показателя у мужчин и повышение уровня заболеваемости у женщин. Мы склонны связывать этот факт с тем, что все больший процент женщин становятся курильщицами, в то время как мужская популяция населения в РФ все чаще отказывается от курения.

Таблица 2.

Динамика заболеваемости раком легкого за 2004–2014 года в России

Годы	Мужчины	Женщины
2004	73,93	13,70
2006	71,78	12,84
2008	70,84	13,42
2010	70,80	13,86
2012	68,08	13,47
2014	68,28	14,62

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является самой распространенной формой рака легкого и составляет около 80% от всех случаев [1, 10].

Основным типом НМРЛ является аденокарцинома легких, на долю которой приходится 40% всех больных раком легкого. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, 5-летняя выживаемость больных с аденокарциномой легких все еще остается очень низкой [1]. Поэтому существует значительная потребность в поиске новых терапевтических подходов для лечения аденокарциномы легких. В последние 20 лет, при внедрении генетическо-молекулярных диагностических приемов, была обнаружена мутация гена (делеция в 19 экзоне – Del19 и точечная замена в 21 экзоне – L858R) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), встречающаяся у 9–20% больных немелкоклеточным раком легкого в европейской популяции и у 25–40% в азиатской, что позволило диагностировать опухоли легкого, пролиферативная активность которых зависит от EGFR-сигнального пути [11, 17, 19]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) сверхэкспрессирует в 80% НМРЛ, и его мутации считаются важными факторами развития НМРЛ. Активация EGFR инициирует фосфолирование внутренней части рецепторов тирозинкиназы, а затем приводит к пролиферации клеток и подавлению апоптоза посредством активации внутриклеточного пути. У пациентов с мутациями в гене EGFR значительно увеличилась чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [8, 17, 18, 19]. Процент активирующих мутаций гена EGFR у пациентов с НМРЛ в РФ составлял 13% [14].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт в использовании препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы I-го поколения (Гефитиниб (Иресса), Эрлотиниб (Тарцева)) при НМРЛ [1, 7]. Однако опыт применения Гефитиниба и Эрлотиниба показал необходимость изыскания новых [17, 18, 19] препаратов, которые могут обеспечить преодоление

лекарственной резистентности, развивающейся при применении препаратов этой подгруппы.

Следующим – вторым – поколением ингибиторов тирозинкиназы является препарат Афатиниб, который был зарегистрирован в РФ 11.10.2013. Афатиниб относится к необратимым ингибиторам тирозинкиназы сразу нескольких рецепторов семейства EGFR- ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 [7, 12]. В ранних исследованиях было показано, что Афатиниб увеличивает длительность ВВП на 61% по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ [13]. Афатиниб показал статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с НМРЛ и мутацией Del19 по сравнению со стандартной химиотерапией: медиана общей выживаемости составила 33,3 мес. в группе афатиниба по сравнению с 21,1 мес. в группе пеметрексед + цисплатин [7, 17, 19].

### Собственный материал

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) накоплен во многих российских медицинских учреждениях Москвы и Московской области, в том числе в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

С 02.2017 по настоящее время терапию получало 17 пациентов: 4 мужчин и 13 женщин. Однако оценить эффективность терапии, время до прогрессирования заболевания удалось проследить у 12 из 17 больных.

Возраст больных варьировался от 37 до 82 лет. Из 12 больных – 7 человек являлись курильщиками, 5 – не употребляли табачные изделия. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена на рисунке 7. При разделении больных по стадиям заболевания НМРЛ (AJCC 6.0): у 1 пациента

Таблица 3.

**Характеристика пациентов (n=17). Данные ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и дневного стационара ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»**

Стратификация пациентов		Афатиниб (n=12)
Пол, n (%)	мужчины	5 (41,66%)
	женщины	7 (58,1%)
Возраст, лет		62 (37–82)
Статус курения, n (%)	Не курившие	5 (41,66%)
	Ранее курившие	7 (58,1%)
	Курят	0
Стадия (AJCC 6.0), n (%)	IIA	1 (8,3%)
	IIIB	3 (24,9%)
	IV	8 (66,4%)
ECOG PS, n (%)	0	2 (16,6%)
	1	5 (41,66%)
	2	5 (41,66%)

Таблица 4.

**Характеристика пациентов (n=17). Данные ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и дневного стационара ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»**

Сертификация пациентов		Афатиниб (n=17)
Гистологический вариант, n (%)	аденокарцинома	12 (100%)
Первичная опухоль, n (%)	центральный	1 (8,3%)
	периферический	11 (91,66%)
Метастазы, n (%)	кости	3 (24,9%)
	головной мозг	2 (16,6%)
	легкое	6 (49,8%)
	отдаленные лимфоузлы	3 (24,9%)
Предшествовавшая ХТ и/или терапия блокаторами EGFR, n (%)	0	0
	1	9 (74,7%)
	2	2 (16,6%)
	3	1 (8,3%)

наблюдалась ПА стадия, у 3 больных ШВ стадия, у 8 диагностирована IV стадия НМРЛ. При определении состояния больных по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) у 2 пациентов общее состояние соответствовало ECOG 0, 5 пациентов – с ECOG 1, 5 пациентов были с ECOG 2. (табл. 3).

У всех пациентов (12 человек) диагностирована аденокарцинома легких, при этом у 1 пациента опухоль носила центральный тип роста, у остальных (11 человек) периферический. Метастазы в кости были выявлены у 3 человек, у 2 пациентов диагностированы метастазы в головной мозг, у 6 – в легкое, у 3 – пациентов в отдаленные лимфоузлы. В анамнезе у всех 12 больных ранее проводилась предшествующая ХТ или терапия ингибиторами EGFR 1-го поколения (табл. 4).

## Результаты

При оценке эффективности терапии Афатинибом у 3 пациентов наблюдался частичный эффект, стаби-

лизация заболевания у 6 человек, прогрессирование заболевания – у 3 человек. Контроль роста опухоли осуществлялся у 12 пациентов (табл. 5).

Время до возникновения прогрессирования заболевания составило 11 мес. у 3-х пациентов, 12 мес. у 1 больного. Из этих 4-х больных 1 пациентка после 11,5 мес. наблюдения переехала на ПМЖ в Израиль и связь с ней была потеряна; 2 больных были переведены на терапию атезолизумабом и нинтеданибом соответственно; 1 пациент скончался через 1,5 мес. после завершения терапии афатинибом.

В настоящее время под наблюдением остаются 8 больных, которые продолжают лечение Афатинибом.

Побочные явления, характерные для пациентов, получающих EGFR (кожная сыпь, сухость кожных покровов, диарея и т. д.), наблюдались у всех больных, однако, только у 3 пациентов токсичность соответствовала 3–4 стадии (табл. 6): 2 и отказ от лечения. больным потребовалась редукция дозы до 30 мг/сут.

Таблица 5.

**Афатиниб: эффективность. Показатели объективного ответа (RECIST 1.1, оценка исследователей)**

Эффект лечения	n=12
Полный эффект (ПЭ)	0
Частичный эффект (ЧЭ)	3 (24,0%)
Стабилизация заболевания (Ст)	6 (59,0%)
Контроль роста опухоли (ЧЭ+Ст)	9 (83,0%)
Прогрессирование заболевания	3 (17%)

Таблица 6.

*Афатиниб: профиль безопасности. Побочные явления*

Критерии СТС АЕ версия 3, n=12			
Побочные явления	Без токсичности	1–2 ст.	3–4 ст.
Диарея	6	5 (41,5%)	1 (8,3%)
Кожная токсичность (сухость кожи и сыпь)	0	10 (83,0%)	2 (16,6%)
Астения	7 (58,1%)	5 (41,5%)	0
Конъюнктивит	8 (66,4%)	4 (33,2%)	0
Цистит	10 (83,0%)	2 (16,6%)	0
Повышение уровня билирубина	11 (91,3%)	1 (8,3%)	0
Тромбоцитопения	10 (83,0%)	1 (8,3%)	0

Таблица 7.

*Афатиниб: профиль безопасности. Редукция и отмена препарата*

Побочные явления	n=12
Связанные с препаратом	12 (100%)
Требовавшие редукции дозы до 30 мг	3 (24,9%)
до 40 мг	0
Выраженные: $\geq 3$ ст.	2 (16,6%)
Прекращение лечения из-за побочных явлений	1 (8,3%)
Причины редукции/ отмены афатиниба	n=3
Диарея	2
Кожная сыпь	1



Рис. 6. Афатиниб: профиль безопасности. Кожная токсичность (сыпь)

и 1 пациенту терапия препаратом Афатиниб была отменена (табл. 6, 7; рис. 6). Причина отмены препарата: диарея 2 степени и отказ от лечения в дальнейшем.

Таким образом, при анализе клинического материала наблюдалась относительно удовлетво-

рительная переносимость препарата Афатиниб у пациентов с НМРЛ. Несмотря на небольшой клинический материал, предлагаем информацию по пациентке, которая с эффектом получала Афатиниб во II линии терапии.

### Демонстрация эффективного использования препарата Афатиниб. Собственное наблюдение

Представляем собственные данные по оценке эффективности Афатиниба у пожилой пациентки с НМРЛ.

Пациентка В., 1936 г. р. (81 год), поступила в терапевтическое отделение ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского 09.2016 в тяжелом состоянии: больная пониженного питания, на грани кахексии. Пациентка не могла передвигаться без посторонней помощи, доставлена на каталке, в постели занимала вынужденное положение – полусидя, так как беспокоила выраженная одышка и сухой кашель. ECOG 2.

Из анамнеза известно, что с 06.2016 года пациентку стали беспокоить выраженная слабость, снижение массы тела на 8 кг, малопродуктивный кашель, по поводу чего была обследована в НИИ Туберкулеза. Диагноз: диссеминация в легких неясного генеза. В 08.2016 проводилась антибактериальная терапия по месту жительства – без эффекта. Далее пациентка для дообследования была направлена в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, где при дообследовании – КТ органов грудной клетки от 13.09.2016 была высказана мысль о необходимости дифференцировать процесс с диссеминированной

формой БАР легких, метастатическим процессом из невыявленного первичного очага или с периферическим новообразованием нижней доли левого легкого с признаками лимфогенного канцероматоза, внутригрудной лимфаденопатией. Также была выявлена тромбоэмболия сегментарных нижнедолевых ветвей легочной артерии справа; жидкость в обеих плевральных полостях и в полости перикарда; секундарные дополнительные объемные образования левого надпочечника (рис. 7-9).

При первой фибробронхоскопии (ФБС) от 05.09.2016 неопластического процесса выявлено не было, имел место катаральный бронхит 1 ст. акт.

При проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) было получено скудное количество материала, на основании которого был диагностирован немелкоклеточный рак (Цитологическое исследование).

Учитывая тяжелый общесоматический статус больной, не позволяющий произвести повторную ФБС, верификация диагноза была проведена только на основе цитоморфологического метода.

Далее, с сугубо палиативной целью в 10.2016 и 11.2016, было проведено 2 курса ХТ по схеме: Карбоплатин – 450 мг в/в в 1-ый день лечения + Этопозид 200 мг в/в кап. в 1, 2, 3 дни лечения + терапия бисфосфонатами (Зомета 4 мг – 1 раз в 28 дней) без эффекта.

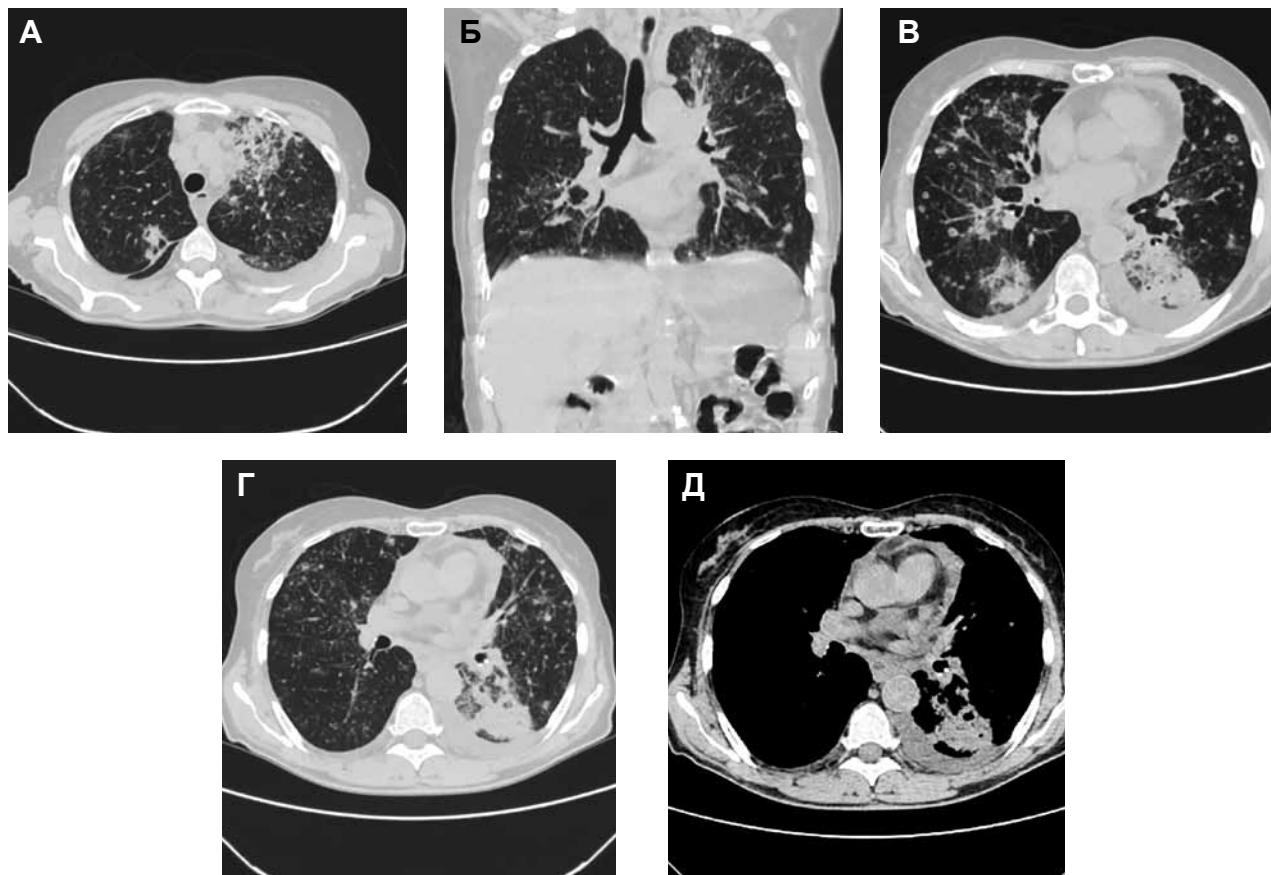


Рис. 7. Больная В., 81 год. Мультидетекторная компьютерная томография. Серия аксиальных (А, В, Г, Д) срезов и фронтальная реконструкция (Б). Периферическая опухоль нижней доли левого легкого (стрелки), множественные очаговые образования в легочной ткани с обеих сторон

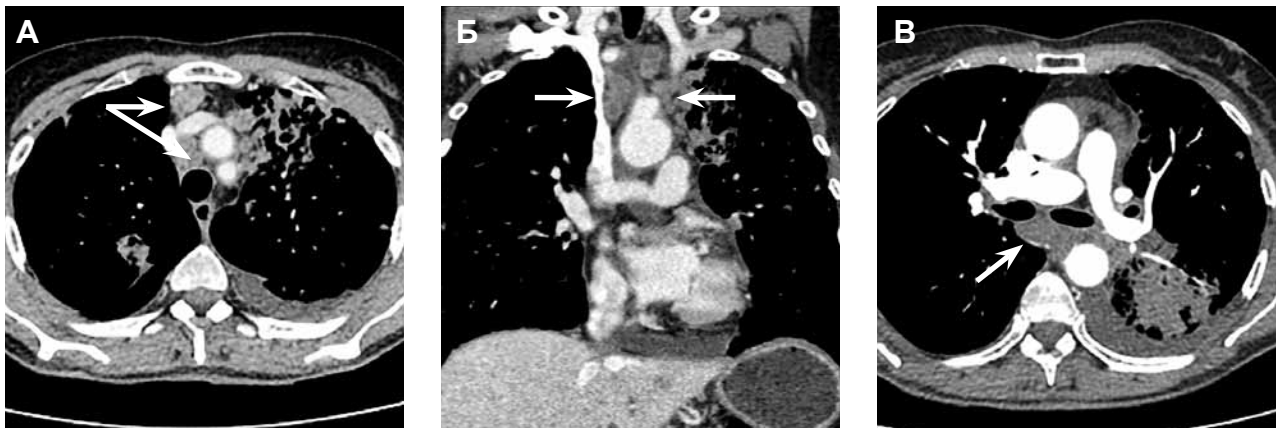


Рис. 8. То же наблюдение. Мультидетекторная компьютерная томография. Серия аксиальных (А, В) срезов и фронтальная реконструкция (Б) после введения контрастного препарата (оптирей 350 мг – 100 мл), артериальная фаза. Увеличенные все группы лимфатических узлов средостения (стрелки) с расходом в некоторых из них

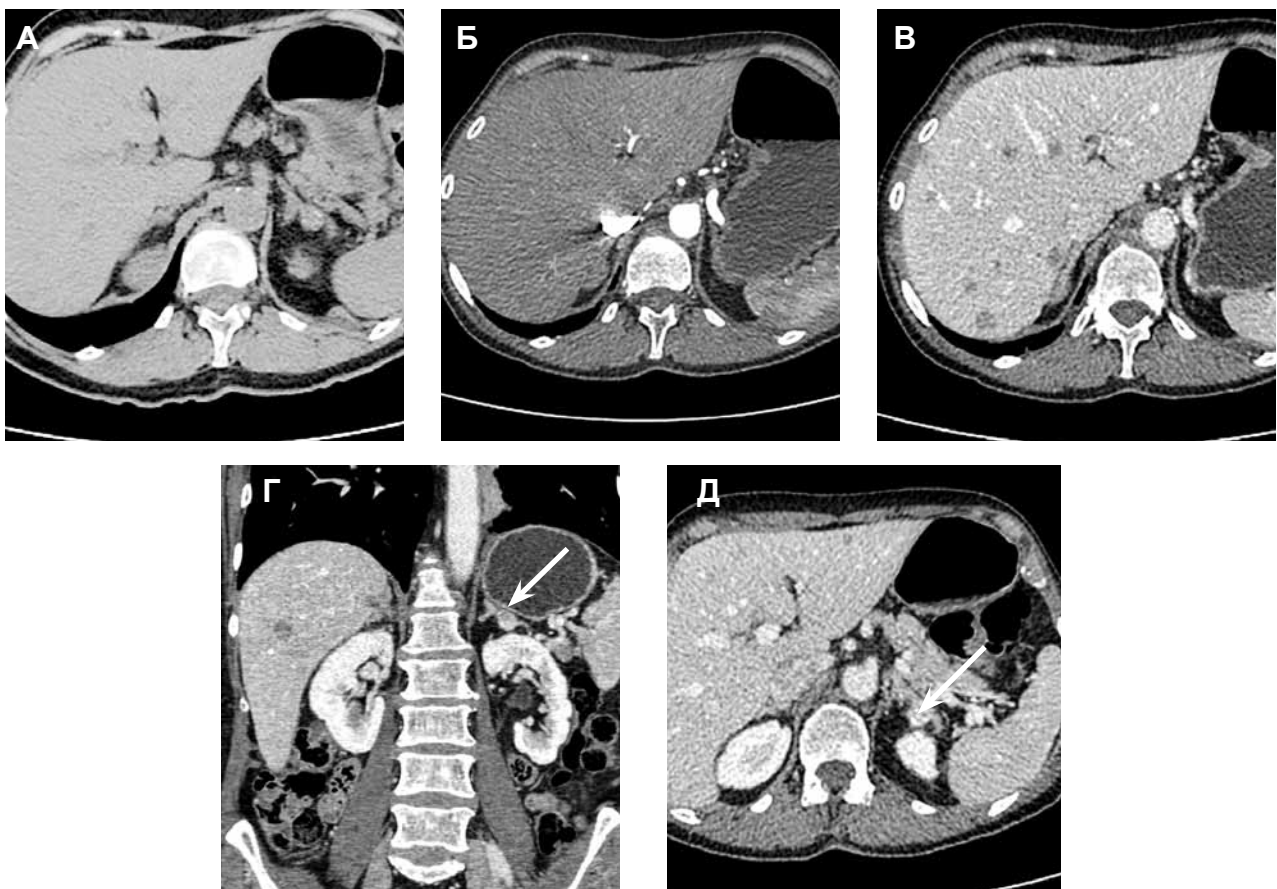


Рис. 9. То же наблюдение. Мультидетекторная компьютерная томография. Мультифазное сканирование. Аксиальные срезы. А – нативная, Б – артериальная, В, Д – портальная фазы исследования и фронтальная реконструкция (Г). Множественные метастазы (более четко выявляемые в портальную фазу исследования (В), метастаз в левый надпочечник (стрелки)

Далее, в 12.2016 больная была госпитализирована в клинику Шаарей Цедек (Израиль), где в результате дообследования (КТ грудной клетки) выявлено прогрессирование онкологического процесса после проведенных курсов ХТ Карбоплатин + Этопозид. В той же клинике, в 12.2016 и 01.2017, без эффекта было проведено еще 2 курса ХТ по схеме: Карбоплатин – 360 мг в/в кап. + Пеметрексед 700 мг в/в кап.

+ 2 введения Бевацизумаба. На фоне лечения проведено дополнительное гистологическое и молекулярно-генетическое исследование от 05.02.2017, в результате которого обнаружена аденокарцинома легкого с EGFR-мутацией в 19-м экзоне.

С 02.2017 больная возвращается под наблюдение МОНИКИ, где, учитывая данные ИГХ, с 27.02.2017 была назначена терапия Афатинибом в дозе 40 мг в сут.



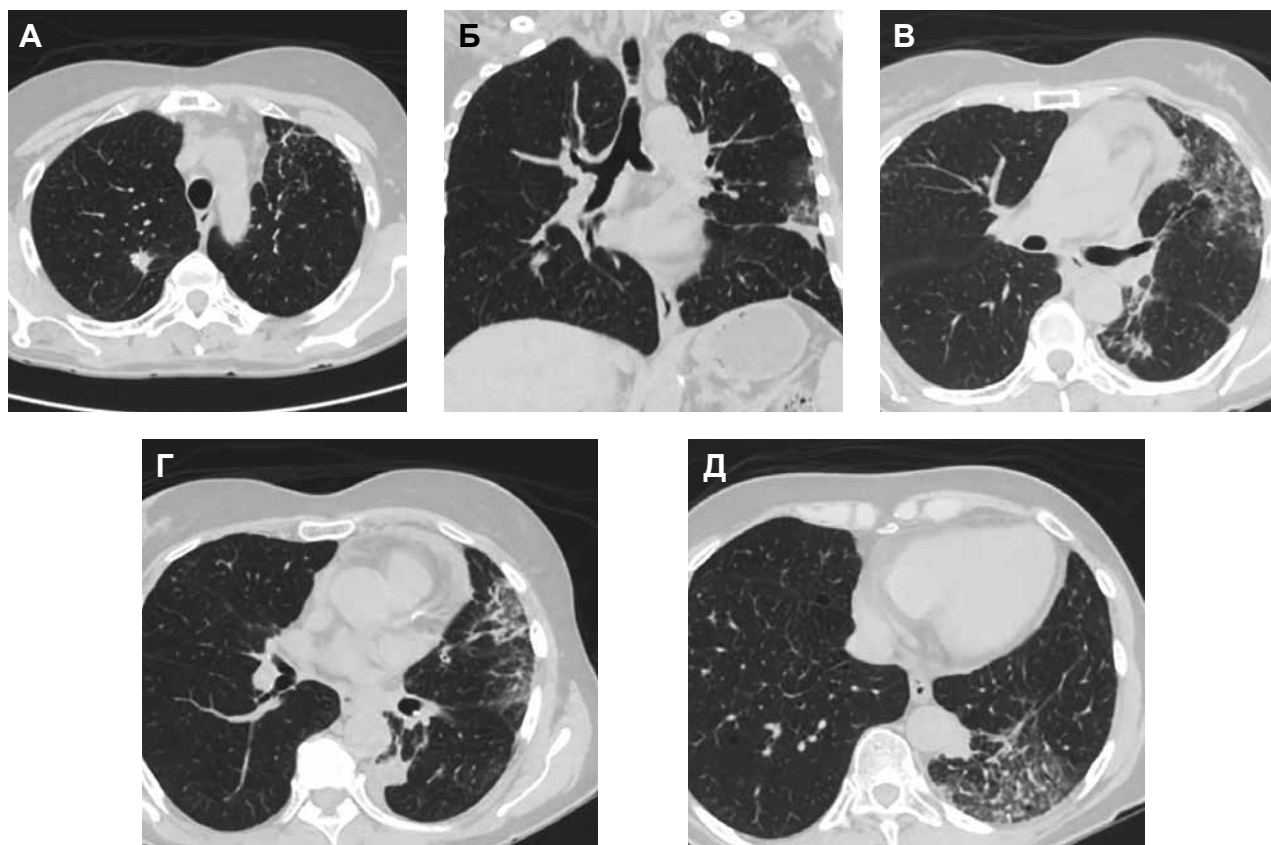


Рис. 10. То же наблюдение (после лечения Афатинибом). Мультидетекторная компьютерная томография. Серия аксиальных (А, В, Г, Д) срезов и фронтальная реконструкция (Б). Регресс узлового образования в левом легком и метастазов в легочной ткани

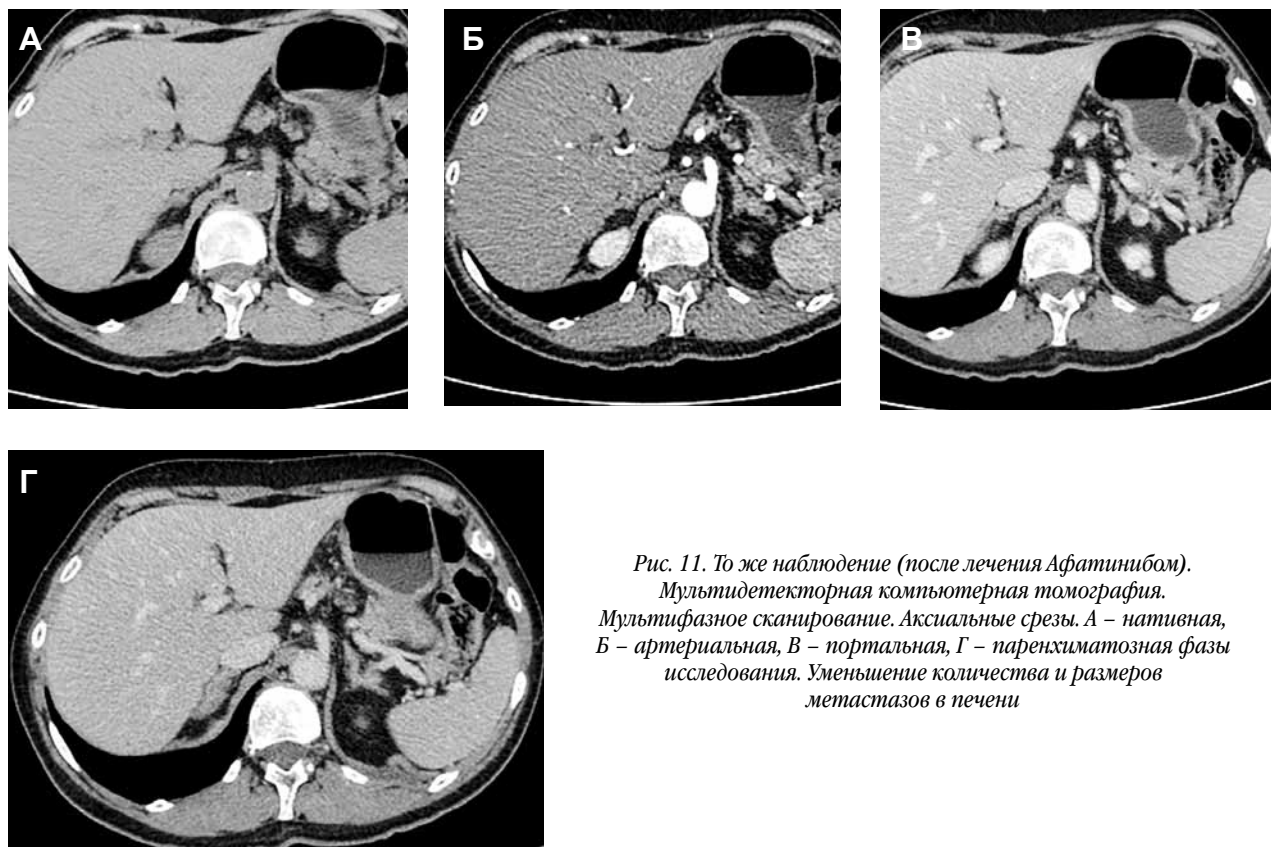


Рис. 11. То же наблюдение (после лечения Афатинибом). Мультидетекторная компьютерная томография. Мультифазное сканирование. Аксиальные срезы. А – нативная, Б – артериальная, В – портальная, Г – паренхиматозная фазы исследования. Уменьшение количества и размеров метастазов в печени

Через 10 дней от начала терапии Афатинибом больная отметила появление папулезной сыпи на коже лица и верхних конечностей. Специальное лечение по этому поводу не проводилось, и вышеуказанная сыпь разрешилась самостоятельно через 14 дней.

Контрольное КТ-исследование органов грудной клетки было проведено 27.07.2017, через 6 мес. от начала терапии: по сравнению с предыдущим КТ от 13.09.2016 отмечалась положительная динамика за счет частичного регресса множественных полиморфных очагов в паренхиме обоих легких, уменьшения участков альвеолярной инфильтрации, уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов, уменьшения размеров и количества очагов в паренхиме печени. Уменьшение количества полиморфных очагов, зон альвеолярной инфильтрации в обоих легких и регресс дополнительного узлового образования в S6 нижней доли левого легкого. Уменьшение количества и размеров очагов в печени (рис. 10, 11).

Необходимо отметить, что в результате лечения имело место выраженное субъективное улучшение общего самочувствия и состояния пациентки: больная полностью самостоятельно обслуживает себя, не нуждается в патронаже сиделки, улучшился аппетит, наблюдается увеличение массы тела пациентки на

7 кг; больная самостоятельно приходит на контрольные осмотры в ГБУЗ МО МОНИКИ. ESOG-0.

Время наблюдения за пациенткой на фоне проводимой терапии Афатинибом составляет 11 мес. Последняя информация о ней от 01.2018: достигнутый субъективный эффект сохраняется. Пациентка уехала к родственникам в Израиль.

## Вывод

Таким образом, использование препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ II-го поколения – Афатиниба – у 12 пациентов с НМРЛ, ранее получавших ХТ или терапию ингибиторами ESOG I-го поколения, позволил осуществить контроль опухолевого роста в 83% случаев. Эффективность была получена даже у пациенток пожилого возраста: так, несмотря на возраст пациентки (81 год), получен эффект от длительного (11 мес.) применения Афатиниба во II-й линии терапии НМРЛ. Данная опция значительно расширяет возможности использования Афатиниба во II линии терапии у пациентов НМРЛ старческого возраста. Необходимо также отметить удовлетворительную переносимость препарата, что делает целесообразным применение Афатиниба в амбулаторных условиях. Набор пациентов продолжается.

## Список литературы

1. Bray F., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018/ GLOBOCAL estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin, in press. – [Электронный ресурс] – URL: <http://gco.iarc.fr>.
2. Gao Y. et al. miR-873 induces lung adenocarcinoma cell proliferation and migration by targeting SRCIN1 // Am J Transl Res. – 2015. – Vol. 7, № 2519. – P. 2526.
3. U.S. Food and Drug Administration. – [Электронный ресурс] – URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf).
4. Гервас П.А., Иванова А.А., Давыдов И.М., Юмов Е.Л., Дудникова Е.А., Ли Н.А., Роговиева О.И., Дидычук И.В., Шитулин А.Ю., Лобыкин А.Ф., Жаркова О.В., Вержбицкая Н.Е., Вялова К.В., Пожидяев И.В. Материалы конференции «Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого населения Западной Сибири. – [Электронный ресурс] – URL: [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2013\\_pril1\\_26-27.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2013_pril1_26-27.pdf).
5. Lynch T.J., Bell D.W. Activating mutations the EGFR underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2129–2139.
6. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2 consultation). – [Электронный ресурс]. – URL: <http://nice.org.uk>. Дата обращения: 24 октября 2008.
7. Sequist L., Chin-Hsin Yang J. Phase III study of afatinib or cisplatin + pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 3327–3334.
8. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J. EGFR mutation in lung cancer // Nat Rev Cancer. – 2007. – Vol. 7. – P. 169–81.
9. Stewart B.W., Wild C.P., editors. World cancer report 2014 // Lyon: International Agency for Research on Cancer. – 2014.
10. Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy // Pharmacol Ther. – 1999. – Vol. 82. – P. 241–250.
11. World Cancer Report 2014. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>. Дата обращения: 10 октября 2016.
12. Yang J. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and-6) // Lancer Oncology. – 2015. – P. 71173–8.
13. Zhang J. et al. MicroRNA-10b indicates a poor prognosis of non-small cell lung cancer and targets E-cadherin // Clin Transl Oncol. – 2015. – Vol. 17. – P. 209–214.
14. Гервас П.А., Иванова А.А., Давыдов И.М., Юмов Е.Л., Дудникова Е.А., Ли Н.А., Роговиева О.И., Дидычук И.В., Шитулин А.Ю., Лобыкин А.Ф., Жаркова О.В., Вержбицкая Н.Е., Вялова К.В., Пожидяев И.В. Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого населения Западной Сибири.

15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году // М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ России. – 2014.
17. Когония Л.М., Сташук Г.А., Маркарова Е.В. Улучшение качества жизни пациентки старческого возраста с НМРЛ на фоне таргетной терапии препаратом-блокатором EGFR-мутации второго поколения // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2018. – № 2. – С. 30–33.
18. Маркарова Е.В., Когония Л.М., Сташук Г.А., Королева О.А. Назначение афатиниба в № линии терапии аденокарциномы легкого с мутацией EGFR. Сборник материалов научной конференции с международным участием. Приоритетные направления организации онкологической службы в различных климатогеографических зонах. Якутск. – 2018. – С. 116–118.
19. Когония Л.М., Сташук Г.А., Маркарова Е.В., Ахметов М.М. Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 142–145.

## References

1. Bray F, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018/ GLOBOCAL estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press. Available at: <http://gco.iarc.fr>.
2. Gao Y. et al. miR-873 induces lung adenocarcinoma cell proliferation and migration by targeting SRCIN1. Am J Transl Res. 2015; 7(2519): 2526.
3. U.S. Food and Drug Administration. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf).
4. Gervas P.A., Ivanova A.A., Davydov I.M., Yumov E.L., Dudnikova E.A., Li N.A., Rogovieva O.I., Didychuk I.V., Shipulin A.U., Lobykin A.F., Zharkova O.V., Verzhbitskaya N.E., Vyalova K.V., Pozhidaev I.V. Mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in patients with non-small cell lung cancer in Western Siberia. Available at: [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2013\\_pril1\\_26-27.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2013_pril1_26-27.pdf).
5. Lynch T.J., Bell D.W. Activating mutations the EGFR underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004; 350: 2129-2139.
6. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2 consultation). Available at: <http://nice.org.uk>.
7. Sequist L., Chin-Hsin Yang J. Phase III study of afatinib or cisplatin + pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013; 31: 3327-3334.
8. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J. EGFR mutation in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007; 7: 169-81. doi: 10.1038/nrc2088.
9. Stewart B.W., Wild C.P., editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014.
10. Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. Pharmacol Ther. 1999; 82: 241-250. doi: 10.1016/s0163-7258(98)00045-x.
11. World Cancer Report 2014. Available at: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
12. Yang J. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and-6). Lancet Oncology. 2015; 71173-8.
13. Zhang J. et al. MicroRNA-10b indicates a poor prognosis of non-small cell lung cancer and targets E-cadherin. Clin Transl Oncol. 2015; 17: 209-214. doi: 10.1007/s12094-014-1213-7.
14. Gervas P.A., Ivanova A.A., Davydov I.M., Yumov E.L., Dudnikova E.A., Li N.A., Rogovieva O.I., Didychuk I.V., Shipulin A.U., Lobykin A.F., Zharkova O.V., Verzhbitskaya N.E., Vyalova K.V., Pozhidaev I.V. Mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in patients with non-small cell lung cancer in Western Siberia.
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. The status of oncological care to the population of Russia in 2016. Moscow, Herzen Moscow Cancer Research Institute. 2017.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. The status of oncological care to the population of Russia in 2013. Moscow, Herzen Moscow Cancer Research Institute. 2014.
17. Когония Л.М., Сташук Г.А., Маркарова Е.В. Improving the quality of life of an elderly patient with NSCLC on the background of targeted therapy with a second-generation EGFR mutation blocker drug. Palliative medicine and rehabilitation. 2018; 2: 30-33.
18. Маркарова Е.В., Когония Л.М., Сташук Г.А., Королева О.А. Prescribing afatinib in the No. line of therapy for pulmonary adenocarcinoma with an EGFR mutation. Collection of materials of a scientific conference with international participation. Priority areas for the organization of oncological services in various climatic and geographical areas. Yakutsk. 2018; 116-118.
19. Когония Л.М., Сташук Г.А., Маркарова Е.В., Ахметов М.М. Clinical experience of the effective use of palliative targeted therapy in a patient with EGFR-negative lung adenocarcinoma. Medical Council. 2019; 10: 142-145.