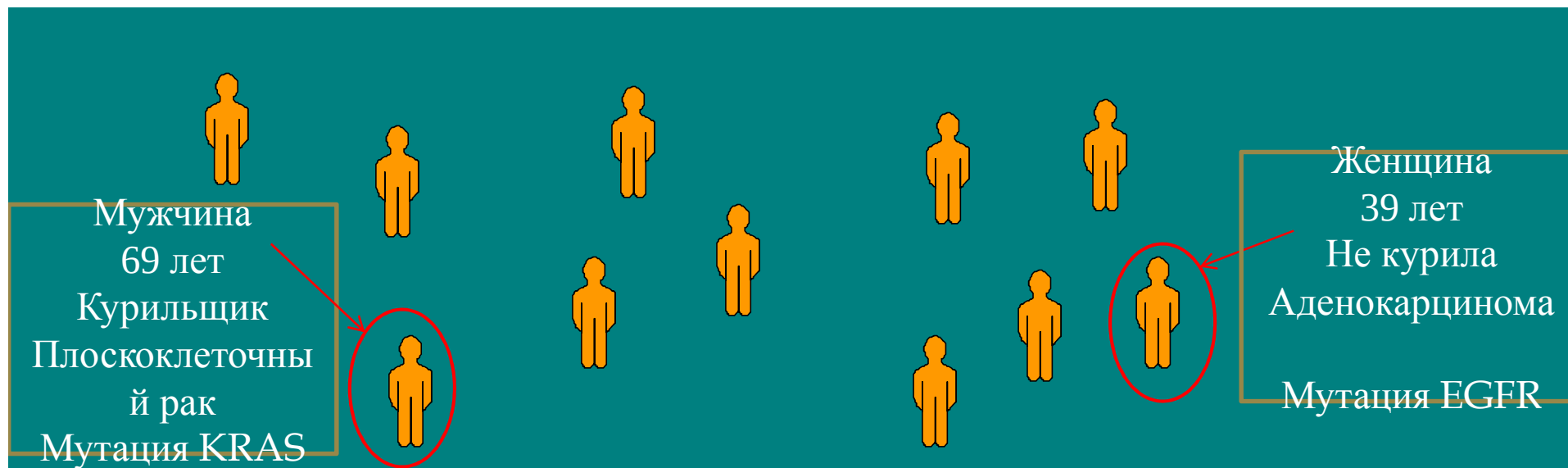




ХИМИОТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ИЛИ ПЕРЕХОД ОТ ЭМПИРИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ

Артамонова Е.В.
ФГБУ РОНЦ РАМН

ВЫБОР ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

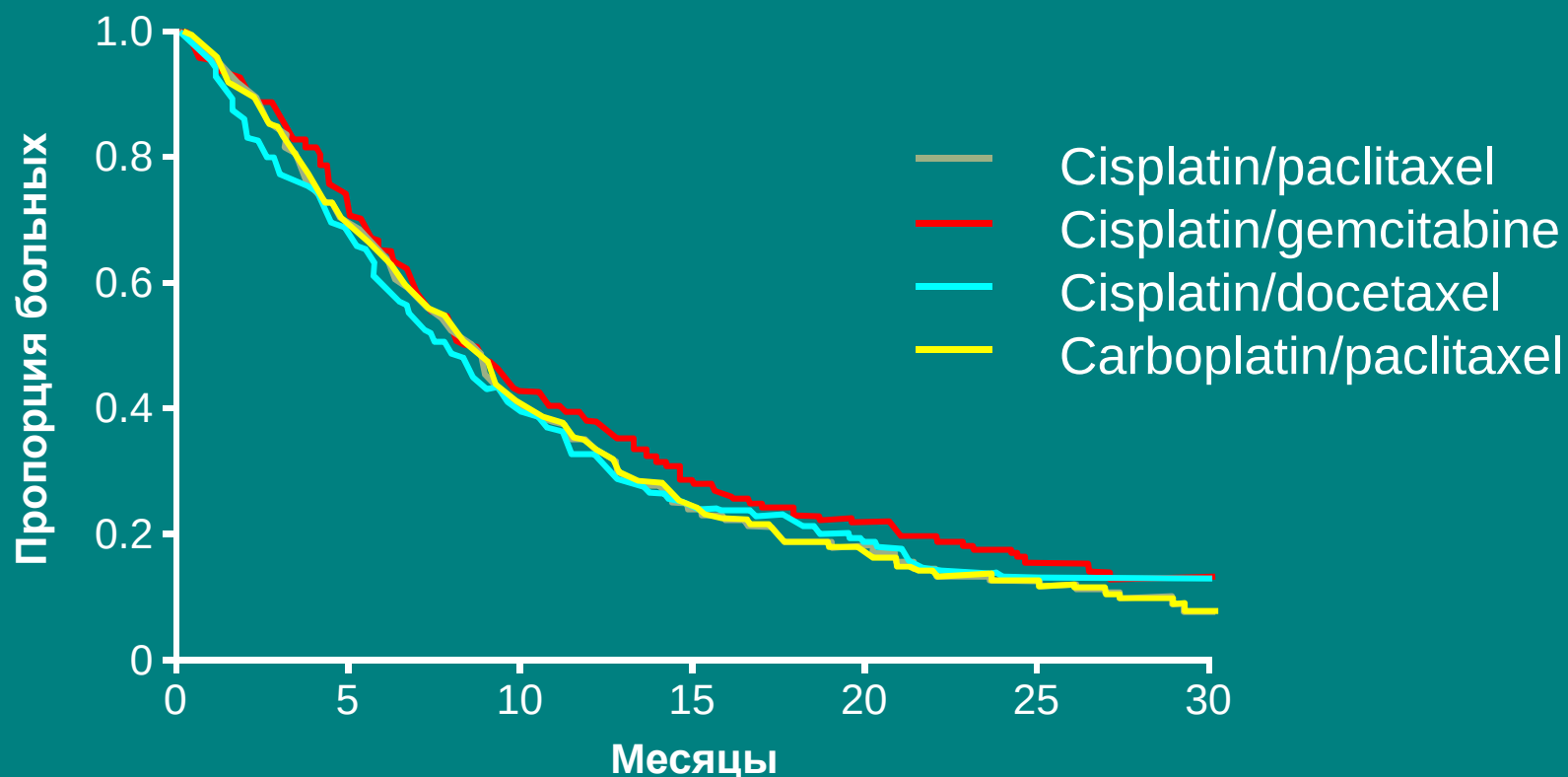
Первая линия ХТ при распространенном НМРЛ – платиновые дублеты: плато эффективности

- ▣ Общая эффективность – 25-35%
- ▣ Время до прогрессирования – 4-6 мес.
- ▣ Медиана выживаемости – 8-10 мес.
- ▣ 1-годовая выживаемость – 30-40%
- ▣ 2-летняя выживаемость – 10-15%

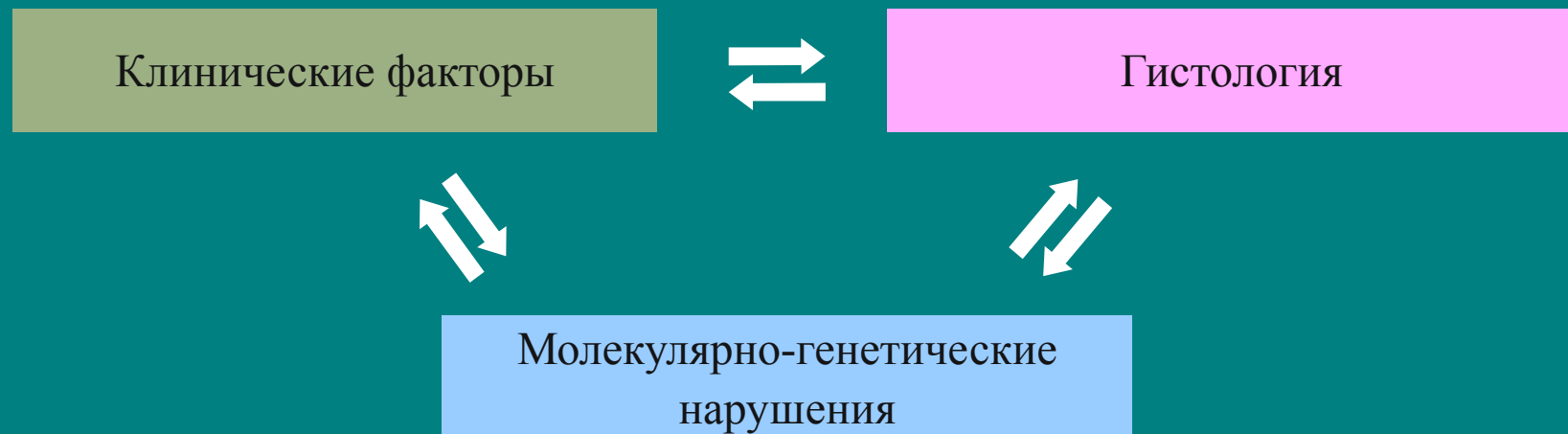
**Не рекомендованы в первой линии:
триплеты, бесплатиновые режимы, монотерапия**

ESOG 1594: Общая выживаемость

**Эмпирический подход – нет различий в
ОВ в зависимости от режима ХТ**



Персонализация терапии НМРЛ



Анализ базы данных SWOG: эффективность терапии на основе таксанов/ винорелбина не зависит от гистологии

- N = 741
- S9806, S0003 и рукав CDDP/Vin из S9308
- Нет различий в эффективности и исходах в зависимости от гистологии

Histology	N (%)	ОВ		ВБП	
		Медиана, мес.	HR* (P)	Медиана, мес.	HR* (P)
Аденокарцинома	424 (57)	8.5	1.00	4.3	1.00
Плоскоклеточный	128 (17)	8.4	0.987 (.89) [†]	4.5	0.986 (.89) [‡]
Крупноклеточный	82 (11)	7.9	0.974 (.83)	4.2	1.03 (.81)
НМРЛ, не определен	107 (14)	9.6	0.971 (.79)	5.0	0.87 (.20)

*HR для Кокс модели с поправкой на пол.

[†]HR для плоскоклеточного vs все другие вместе, ОВ: 0.995 (95% CI: 0.82-1.21; P = .96).

[‡]HR для плоскоклеточного vs все другие вместе, ВБП: 1.01 (95% CI: 0.83-1.22; P = .94)

Chansky K, et al. IASLC WCLC 2009. Abstract B2.7

Значение гистологического подварианта НМРЛ для выбора режима ХТ

Линия	Гистология	Препарат
Любая	Любая	Платиновые производные
Первая	Неплоскоклеточный (аденокарцинома, крупноклеточный)	ESOG4599: Бевацизумаб (+Карбо/ пакл) (↑ОВ) JMDB: Пеметрексед > гемцитабин (+цис) (ОВ)
	Плоскоклеточный	JMDB: Пеметрексед<гемцитабин (+цис) (ОВ)
Вторая	Неплоскоклеточный	JMEI: Пеметрексед>доцетаксел (ОВ)

Scagliotti GV, Parikh P., von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. // J Clin Oncol 2008; 26: 3643-51.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. // J Clin Oncol 2004; 22 (9): 1589-97.

Молекулярные маркеры – предикторы ответа на ХТ при НМРЛ

Маркер	Нарушение	Препарат	Ответ
P53	Мутация	Различные	↓
KRAS	Мутация	Платина	↓
β-тубулин	Увеличение изотипа 3	Таксаны	↓
RRM1	Увеличенная экспрессия	Гемцитабин	↓
ERCC1*	Увеличенная экспрессия	Платина	↓
Тимидилат синтетаза	Увеличенная экспрессия	Антифолаты	↓
Мутация EGFR	Наличие	Платина	↑

* ERCC1 excision repair cross complementing

1. Olausson KA et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. // N Engl J Med 2006; 355: 983-91.
2. Davidson JD et al. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cell lines. // Cancer Res 2004; 64: 3761-6.
3. Scagliotti GV et al. Baseline thymidylate synthase expression according to histological subtypes of non-small cell lung cancer. // J Clin Oncol 2009; 27 (15 suppl): abstr 7521.
3. Seve P et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer. // Mol Cancer Ther 2005; 4: 2001-7.
4. Socinski MA The emerging role of biomarkers in advanced non-small cell lung cancer. // Clinical lung cancer 2010; 11 (N3): 149-159.

Учет клинических факторов:
Гемцитабин+паклитаксел vs платиновые дублеты
(карбоплатин/гемцитабин или карбоплатин/паклитаксел):
мета-анализ, 1 линия

- ▣ 4 рандомизированных исследований II-III фазы, 2186 больных
- ▣ 1 линия терапии распространенного НМРЛ

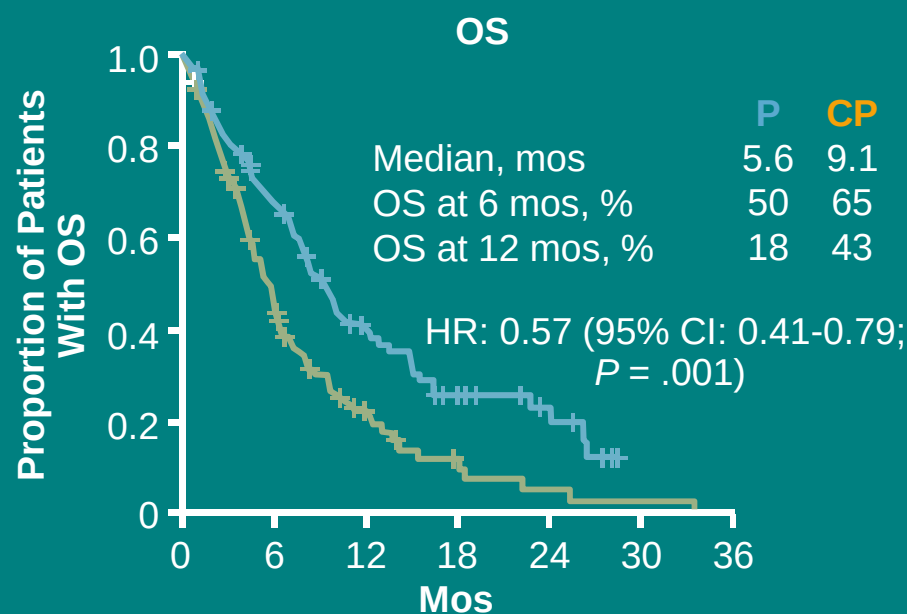
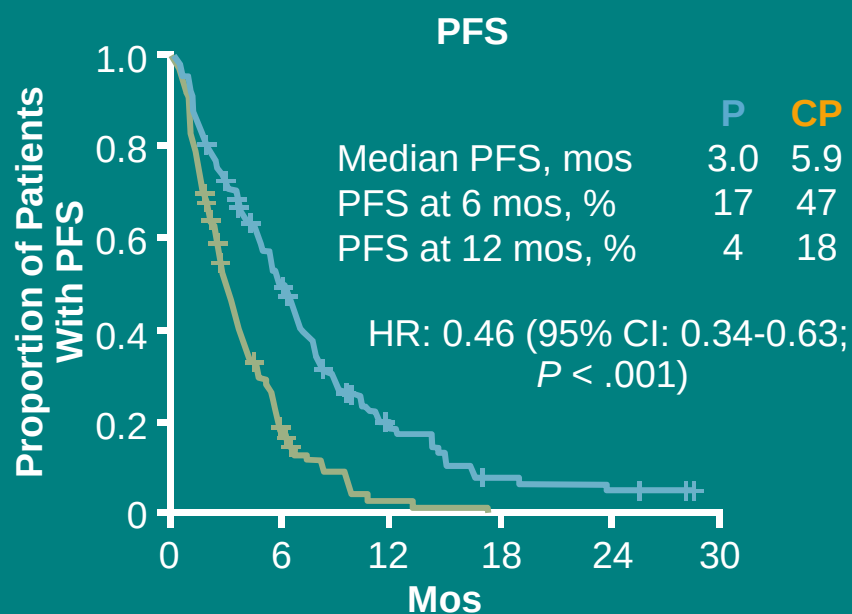
N=2186	Отношение рисков (событий)	p
ORR	OR = 1.20 (95% ДИ = 1.02-1.42)	p = 0.03
1-годичная ОВ	OR = 1.07 (95% CI = 0.91-1.26)	p = 0,41

Комбинация гемцитабин/паклитаксел по сравнению с платиновыми дублетами в 1 линии лечения НМРЛ продемонстрировала:

- достоверно более высокую непосредственную эффективность при более благоприятном токсическом профиле и сходной годичной выживаемости;
- **является вариантом выбора в случае необходимости проведения бесплатиновой терапии.**

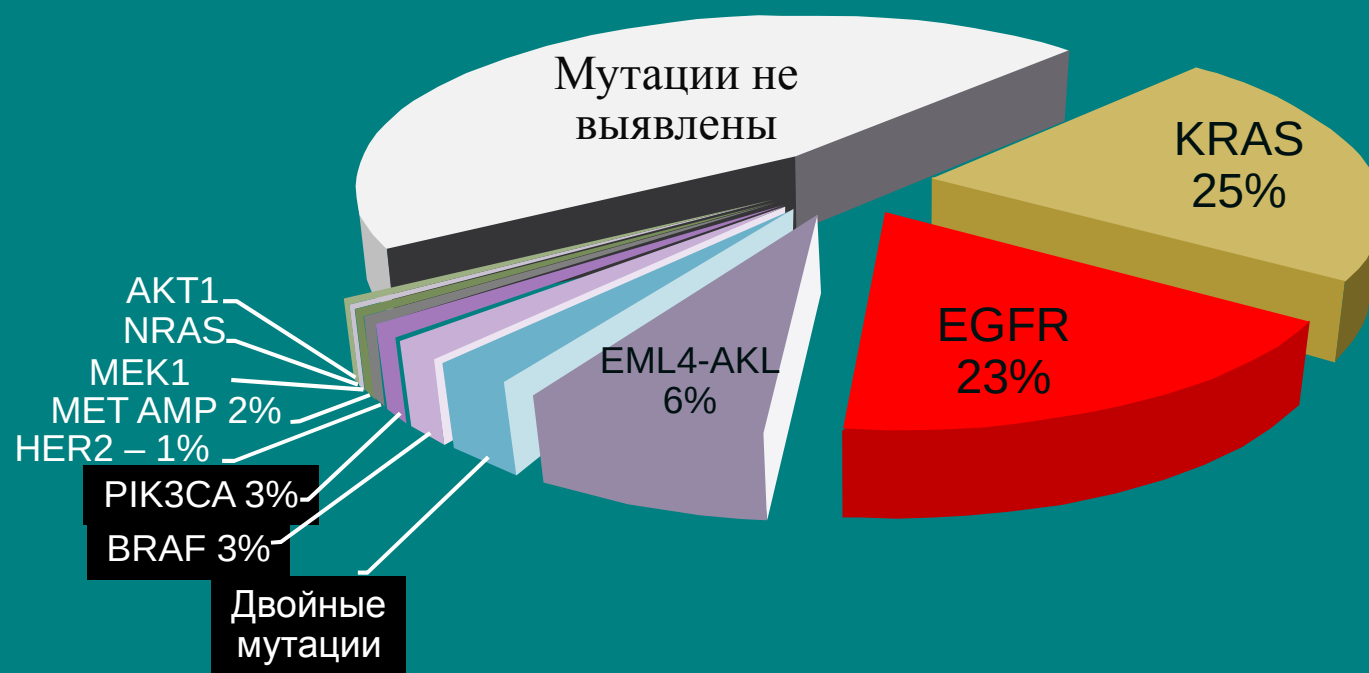
Учет клинических факторов: Пеметрексед +/- карбоплатин в 1-й линии терапии больных НМРЛ IIIb/IV стадии со статусом PS 2

- ▣ N=205
- ▣ Достоверное увеличение ВБП и ОВ в группе комбинации
- ▣ Выигрыш регистрировался и в подгруппе пожилых больных



Молекулярно-генетические нарушения при аденокарциноме

Результаты программы *Lung Cancer Mutation Analysis Project (LC-MAP)* –
ASCO 2011 (включено 830 пациентов)



- «Запускающие» мутации найдены в 60% опухолей (95% ДИ 55-65%)
- Определение мутаций должно стать РУТИННЫМ!

Важную роль в патогенезе НМРЛ играют рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)

- Мутации EGFR:
 - 10% НМРЛ у европейцев,
 - чаще – женщины, некурящие, аденокарциномы, особенно БАР.

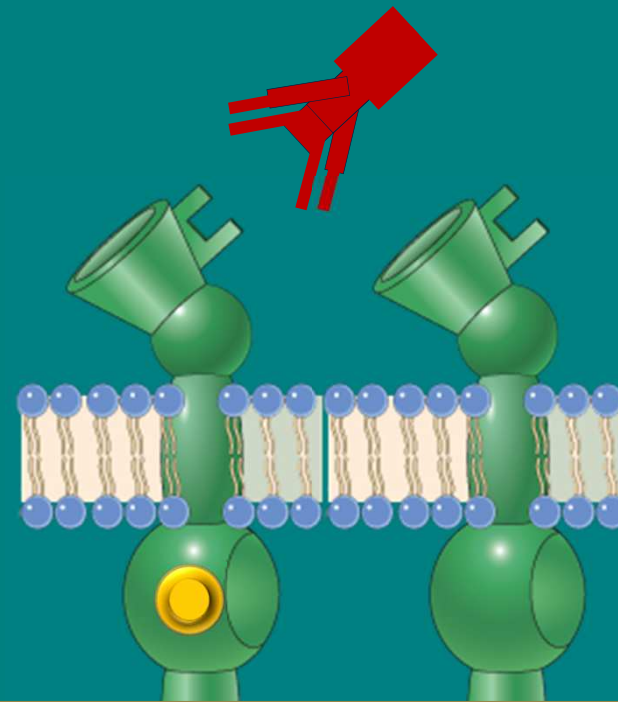
Две стратегии блокады рецепторов EGFR

- ▣ Блокада экстрацеллюлярного домена:

Моноклональные антитела (МКА)

- ▣ Блокада тирозинкиназы внутриклеточного (тирозинкиназного) домена:

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК)



ИТК высокоэффективны при наличии мутации EGFR

(19, 21 кодоны)

~~Передача сигнала~~

Исследования ИТК в азиатской популяции пациентов с НМРЛ с мутациями *EGFR*

ЮВ Азия	Фаза	n	Дизайн
IPASS	III	261	Гефитиниб vs ХТ
OPTIMAL	III	154	Эрлотиниб vs ХТ
First-SIGNAL	III	42	Гефитиниб vs ХТ
Япония			
WJTOG3405	III	172	Гефитиниб vs ХТ
NEJSG 002	III	228	Гефитиниб vs ХТ

Mok, et al. NEJM 2009; Zhou, et al. Lancet Oncol 2011; Lee, et al. WCLC 2009; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010; Maemondo, et al. NEJM 2010

Исследования ИТК в европейской популяции больных НМРЛ с мутациями *EGFR*

	Фаза	n	Дизайн
Европа			
SLCG	II	217	Эрлотиниб
FIELT	II	46	Эрлотиниб
EURTAC	III	153	Эрлотиниб vs ХТ
США			
CALGB30406	II	33	Эрлотиниб vs эрлотиниб + ХТ

EURTAC: Европейская популяция, III фаза: эрлотиниб vs ХТ в 1-й линии терапии НМРЛ у больных с мутацией EGFR (ASCO 2011)

НМРЛ IIIb-IV ст.
EGFR Act Mut+
N=153

R

Эрлотиниб

ХТ с платиной
4 курса

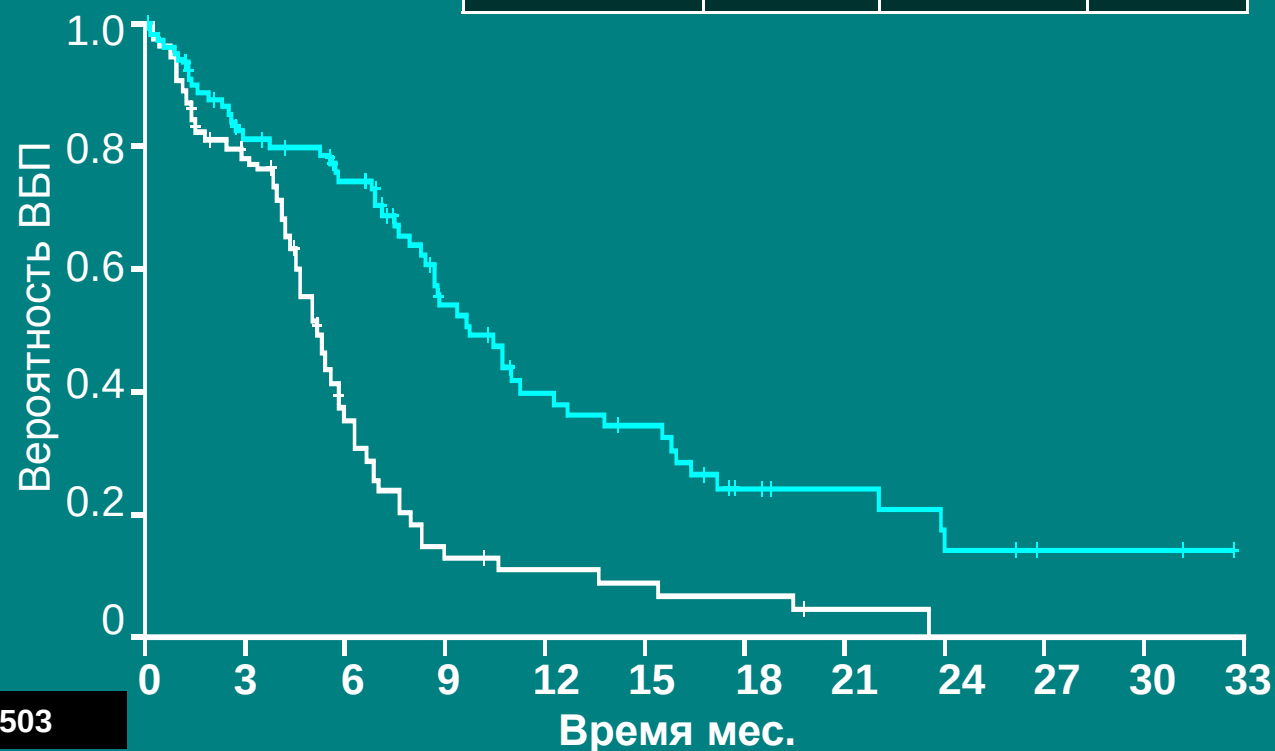
N=154	ОЭ	PFS	OS
Э, N=77	58,1%	9,4	22.9
ХТ, N=76	14,9%	5,2	18.8
p	<0.005	<0.0001	0.42

+4 мес.

Мутации:

делеция в экзоне 19
или мутация в
экзоне 21: L858R

Цис 75мг/м2 d1 / доцет 75мг/м2 d1
цис 75мг/м2 d1 / гем 1250мг/м2 d1,8
карб AUC6 d1 / доцет 75мг/м2 d1
карб AUC5 d1 / гем 1000мг/м2 d1,8



Rosell R. ASCO 2011, abstr. 7503

OPTIMAL (III фаза): карбоплатин/гемцитабин vs эрлотиниб, 1-я линия терапии НМРЛ EGFR Act Mut+ (обновленные результаты ASCO 2011)

НМРЛ IIIb-IV ст.
EGFR Act Mut+
N=165

R

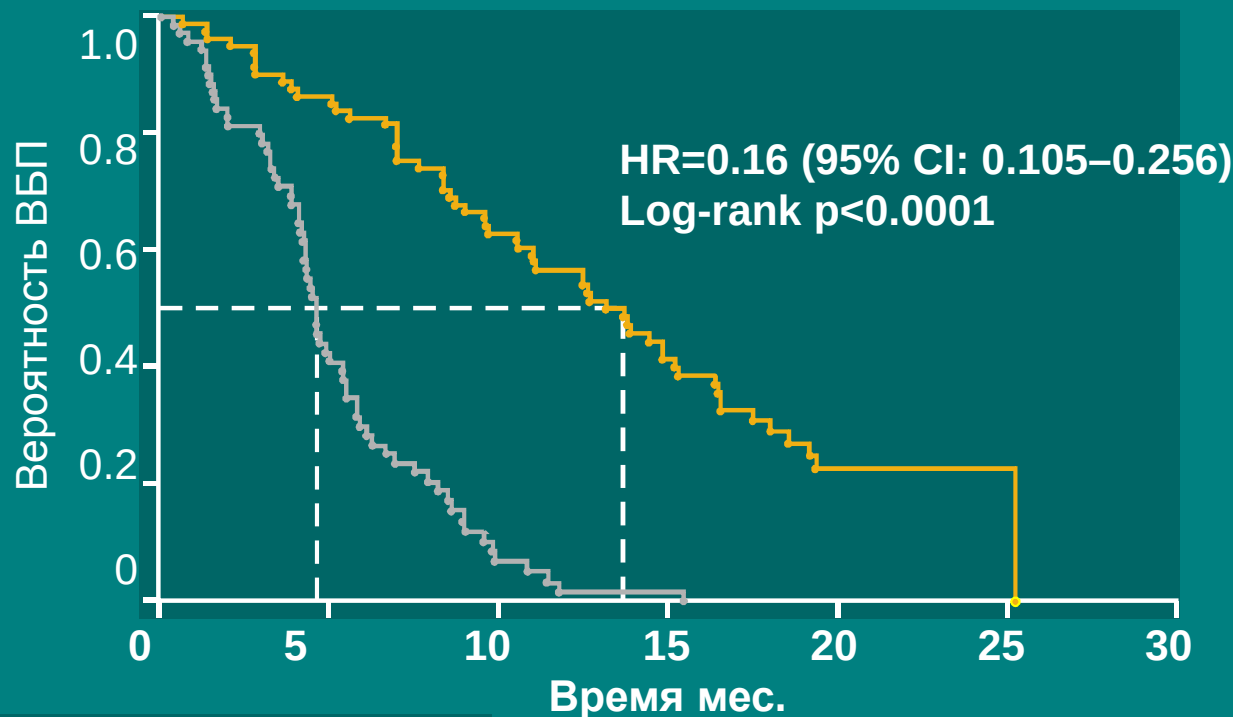
Эрлотиниб

ХТ Карб/Гем x4

n	Случаи, n (%)	Медиана ВБП мес.	95% CI
82	58 (70.73)	13.7	10.58–15.28
72	64 (88.89)	4.6	4.21–5.42

Мутации:

делеция в экзоне 19
или мутация в
экзоне 21: L858R

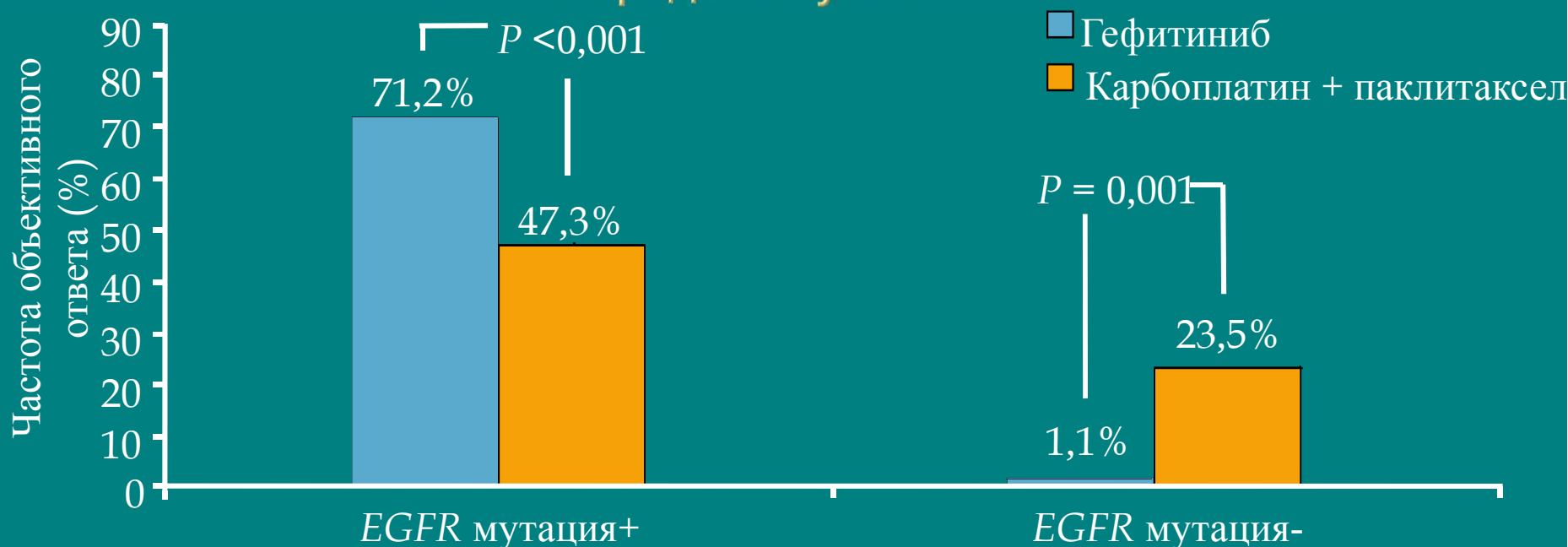


Zhou C et al. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl):abstract 7520.

Можно ли обойтись косвенными признаками?

IPASS: Гефитиниб vs ХТ, 1-я линия

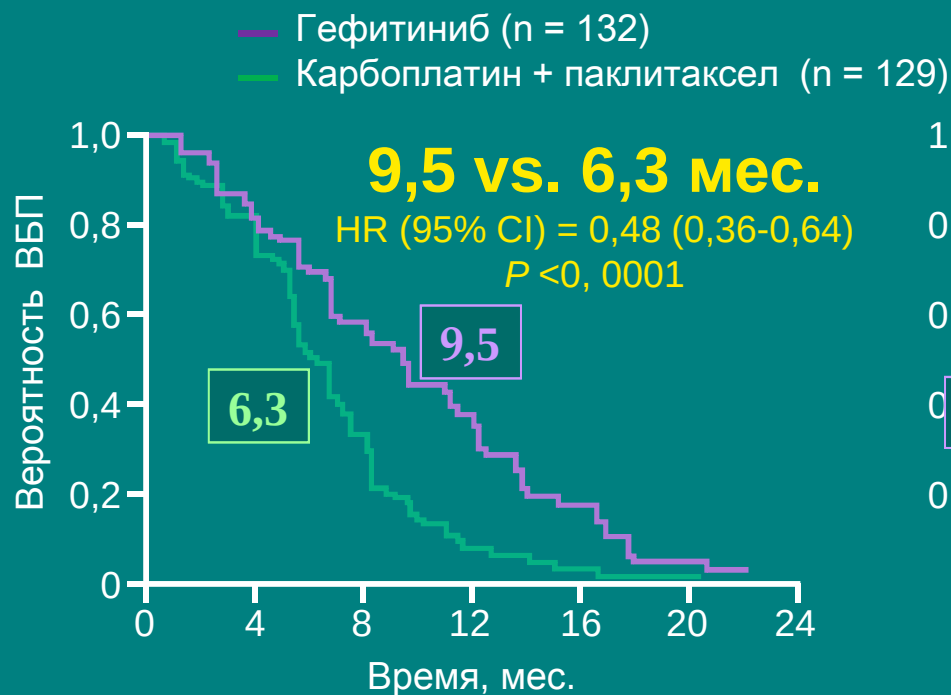
Отобранная популяция пациентов (азиатская, аденокарциномы, никогда или мало курили) N=1217, статус EGFR определен у 437



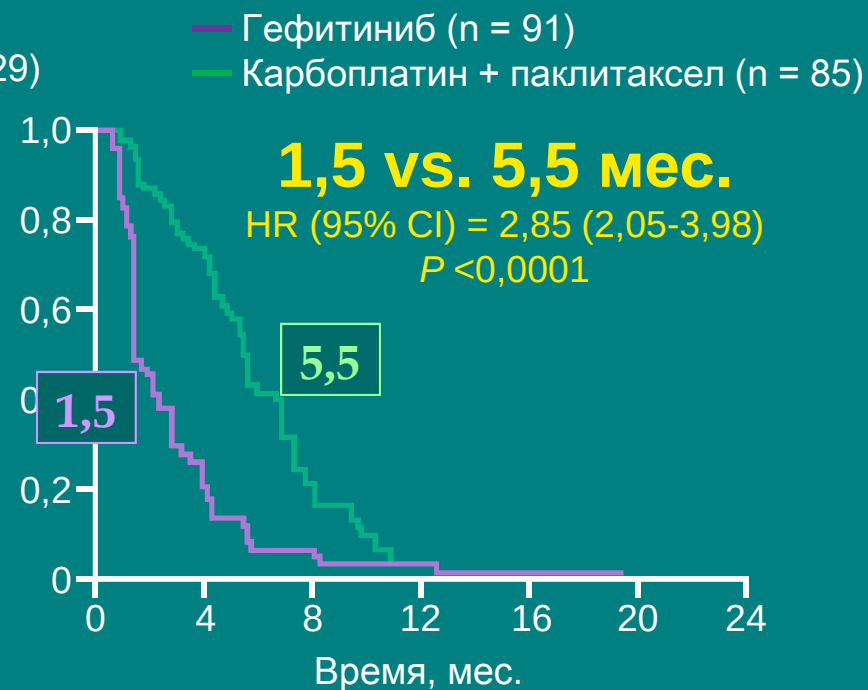
Популяция пациентов		ОШ	95% ДИ	P
Всего	n=437	1,59	1,25-2,01	< 0,001
EGFR мутация+	n=261	2,75	1,65-4,60	0,0001
EGFR мутация-	n=176	0,04	0,01-0,27	0,0013

IPASS: Медиана ВБП при применении гефитиниба в 1-й линии терапии НМРЛ в зависимости от статуса EGFR (отобранная популяция пациентов)

EGFR мутация+



EGFR мутация-

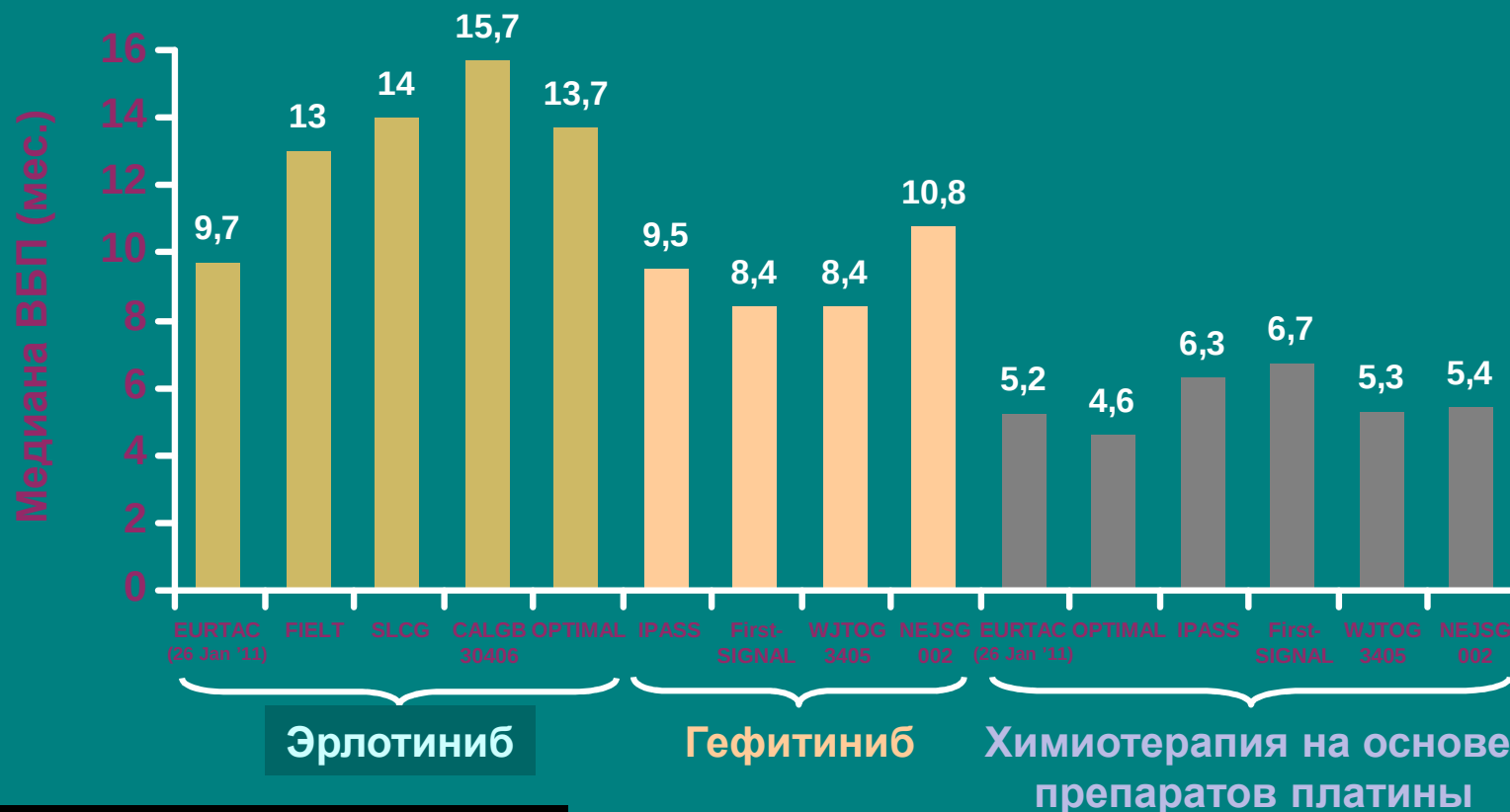


Эффективность ИТК и ХТ в 1 линии лечения НМРЛ с мутациями *EGFR*

Исследование	Терапия	ЧОО, %	
		ИТК	ХТ
IPASS ^[1] (n=261)	Гефитиниб vs карбоплатин/ паклитаксел	71,2	47,3
WJTOG3405 ^[2] (n=117)	Гефитиниб vs цисплатин/ доцетаксел	62,1	32,2
OPTIMAL ^[3] (n=154)	Эрлотиниб vs карбоплатин/ гемцитабин	83	36
EURTAC ^[4] (n=173)	Эрлотиниб vs платиновые дуплеты	58,1	14,9

1. Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-957. 2. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol. 2010;11:121-128. 3. Zhou C, et al. Lancet Oncol. 2011;12:735-742. 4. Rosell R, et al. ASCO 2011. Abstract 7503.

Медиана ВБП больных НМРЛ с EGFR mut+ при применении ингибиторов тирозинкиназы



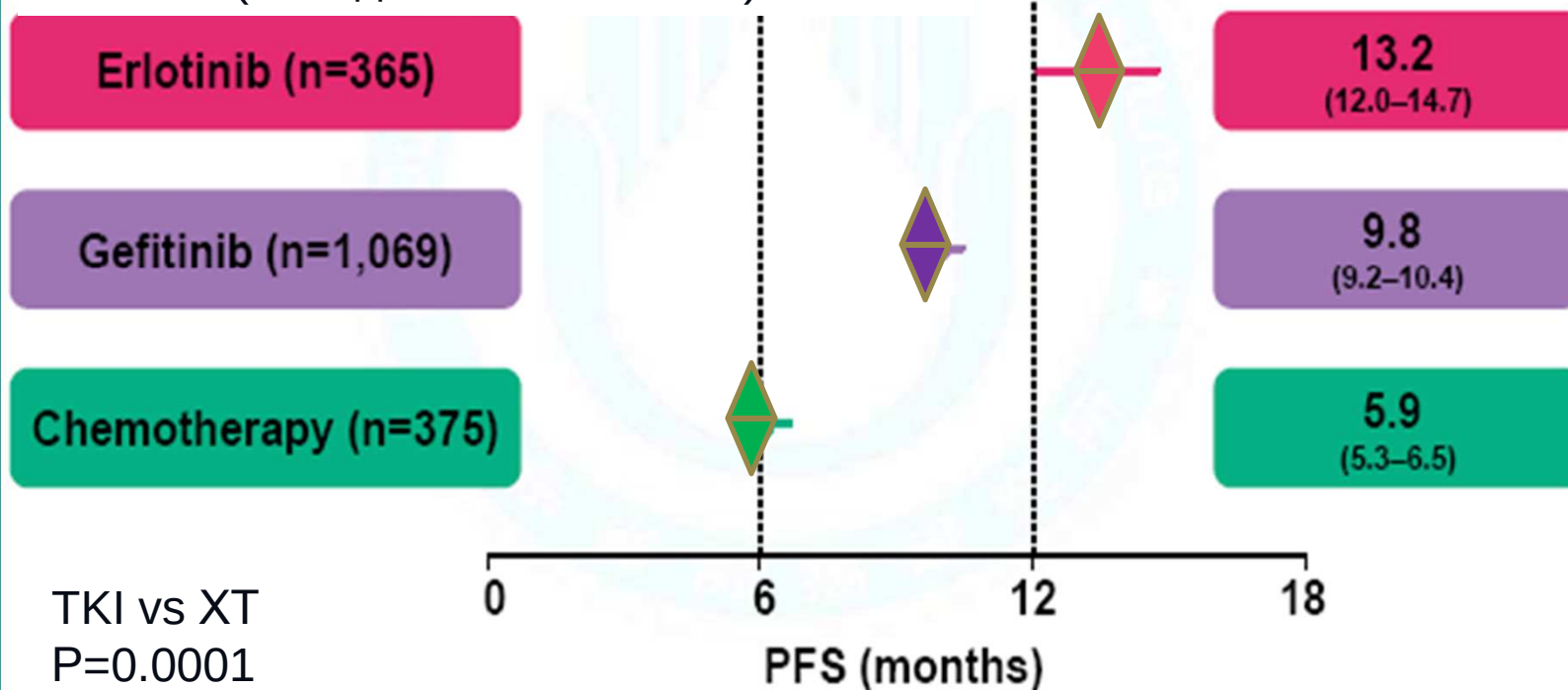
WJTOG3405: stage IIIB/IV pts (median PFS in overall population = 9.2 vs 6.3 mos)

Rosell et al. ASCO 2011; De Greve et al. ASCO 2011; Rosell, et al. NEJM 2009; Jänne, et al. ASCO 2010; Zhou, et al. ASCO 2011; Mok, et al. NEJM 2009; Lee, et al. WCLC 2010; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010; Maemondo, et al. NEJM 2010

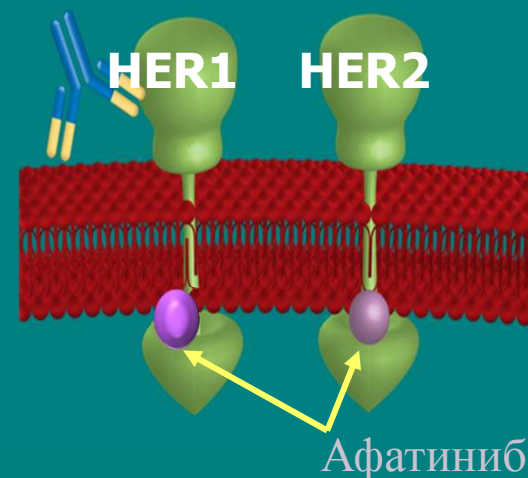
TKI гефитиниб и эрлотиниб – есть ли различия?

Сравнение эрлотиниба, гефитиниба и ХТ
при **НМРЛ** с мутацией **EGFR**
(объединенный анализ)

Pooled median PFS*
(95% accuracy interval)



Афатиниб – двойной низкомолекулярный
ингибитор тирозинкиназ
HER1 (EGFR), HER2, HER4



Рандомизированное исследование III фазы LUX-Lung 3:
Афатиниб vs пеметрексед/цисплатин при НМРЛ с мутацией EGFR

IIIb/IV стадии N=345	Афатиниб	Пем/цис	HR, p
Медиана PFS, нед.	11,1	6,9	HR=0,58; p=0,0004
Медиана OS, мес.	ND	ND	
ОЭ	56%	23%	p<0,0001

ALK или EML4-ALK

□ ALK или (anaplastic lymphoma kinase)

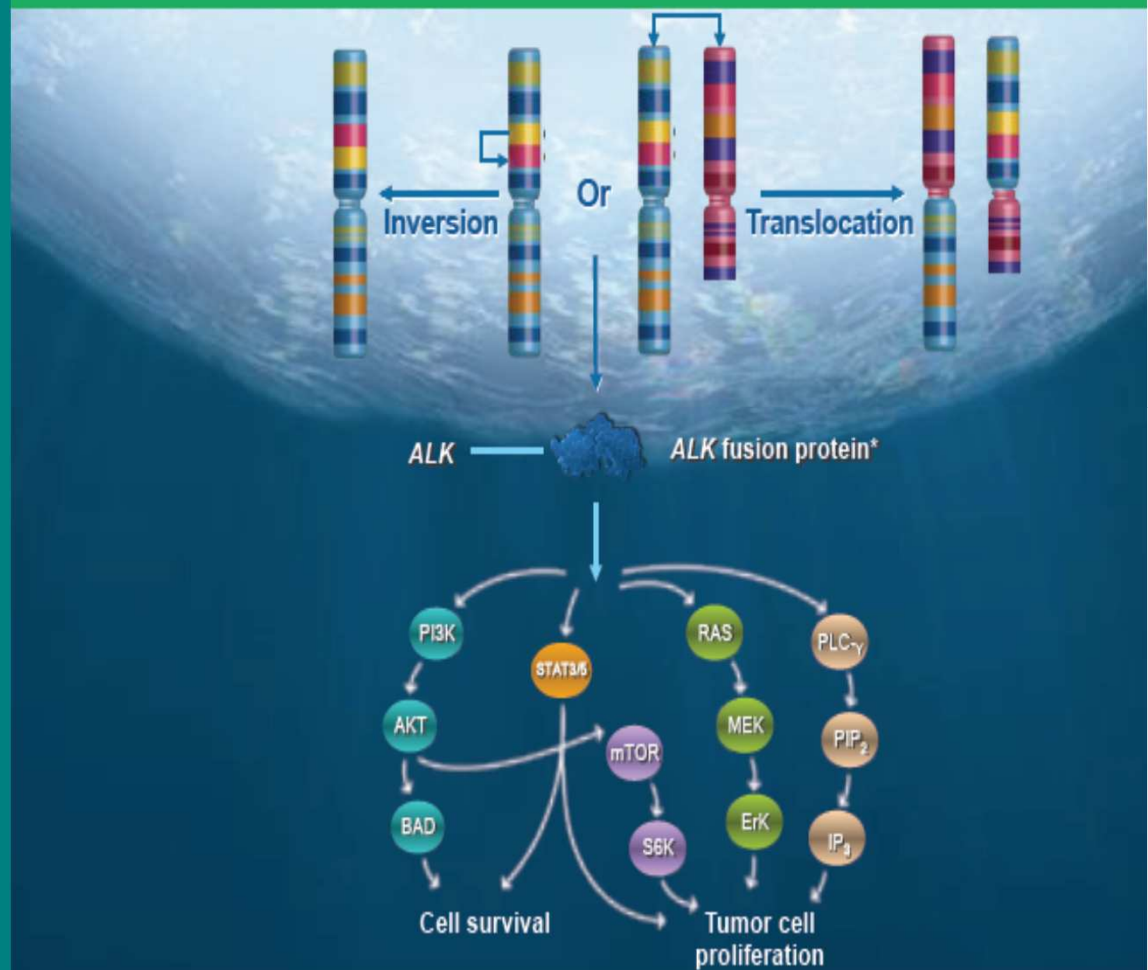
идентифицирована в 2005 г.

□ EML4-ALK fusion ген:

- лоцируется во 2-й хромосоме
- представляет фрагменты гена EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), присоединенные к участку гена ALK в результате инверсии или транслокации

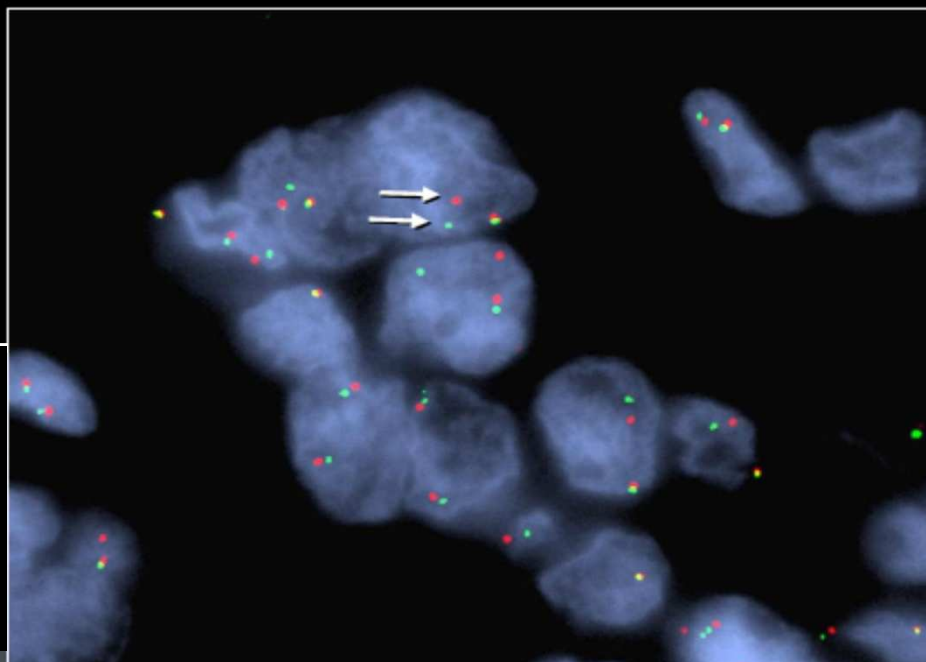
□ Повреждения и изменения гена ALK впервые обнаружены при крупноклеточной анапластической лимфоме, а затем выявлены при других злокачественных новообразованиях (включая НМРЛ, нейробластому,

ALK Pathway



Идентификация ALK+НМРЛ (3-4%)

Break-Apart FISH Assay for ALK Fusion Genes



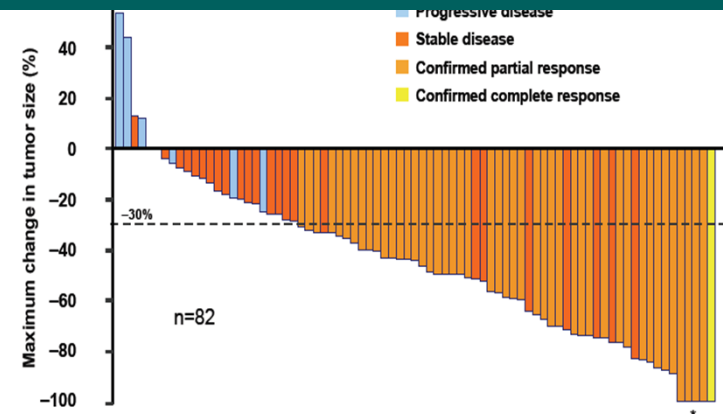
If gene is rearranged
*Red and green are
separated*

Отсутствуют мутации EGFR и KRAS

❖ Кризотиниб – ингибитор ALK и c-MET – при ALK-положительном НМРЛ (ASCO 2010)

- Включались больные независимо от предшествующего лечения
- Медиана числа линий ХТ 3 (0-7)
- Допускалась история лечения мтс в головной мозг

Bang YJ et al. ASCO Annual Meeting 2010 Plenary Session, Sunday June 6 (Abstract No. 317)

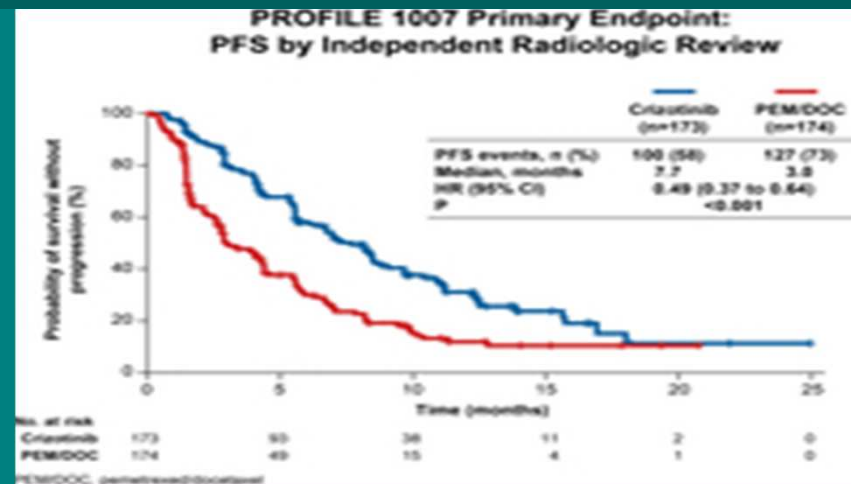


❖ Кризотиниб превосходит ХТ (пеметрексед или доцетаксел) во 2-й линии терапии ALK+ НМРЛ (ESMO 2012, III фаза)

PFS 7.7 мес. vs 3.0 мес.
(HR 0.49; 95% ДИ 0.37–0.64; $p < 0.0001$)

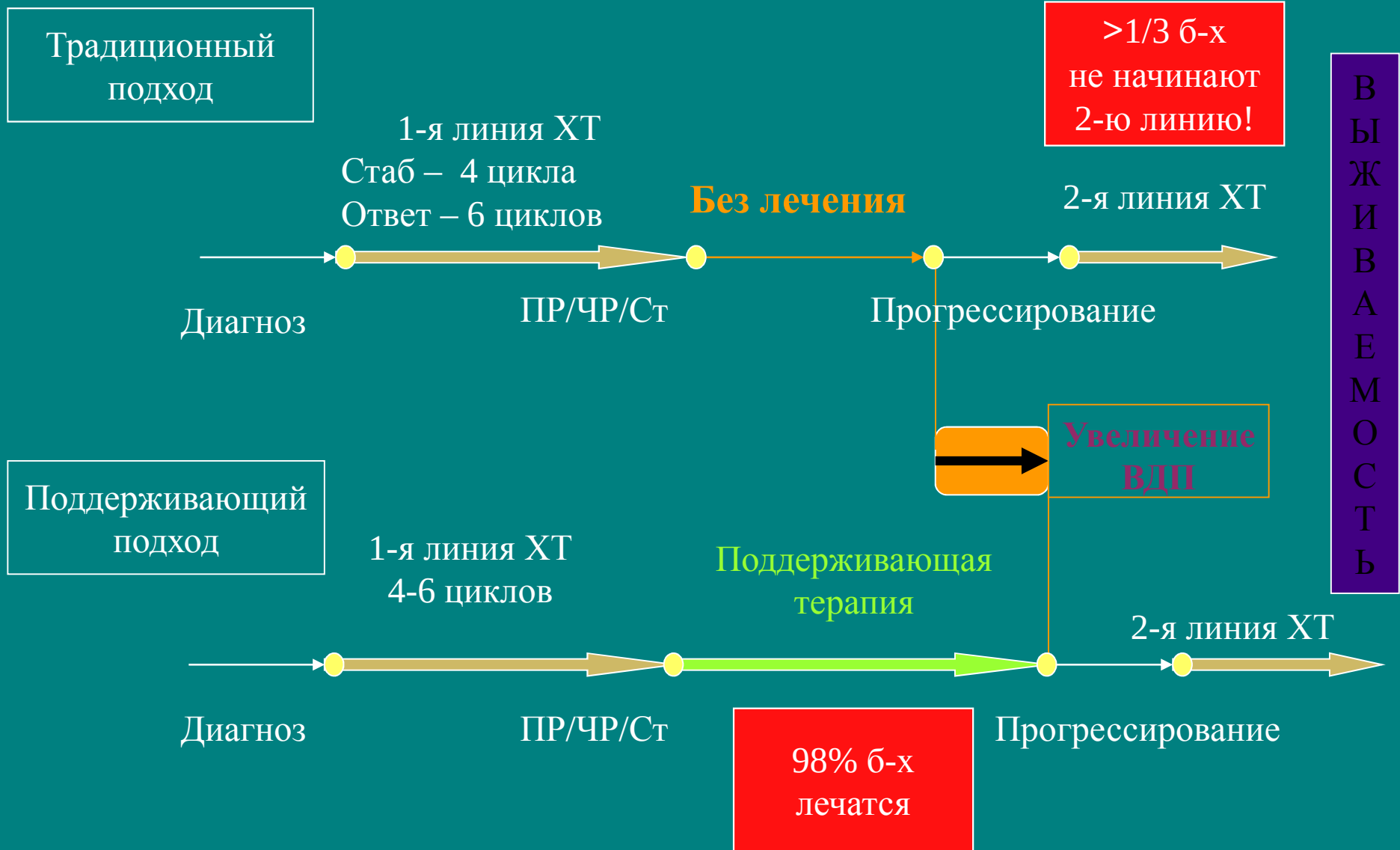
ЧОО 65% vs 20%; $p < 0.0001$

ОВ – нет данных



❖ Кризотиниб эффективен при ROS1-положительном НМРЛ Shaw AT, et al. ASCO 2012. Abstract 7508.

Поддерживающая терапия – новый стандарт лечения НМРЛ



Виды поддерживающей терапии:

- ▣ **Продолженная ПХТ**

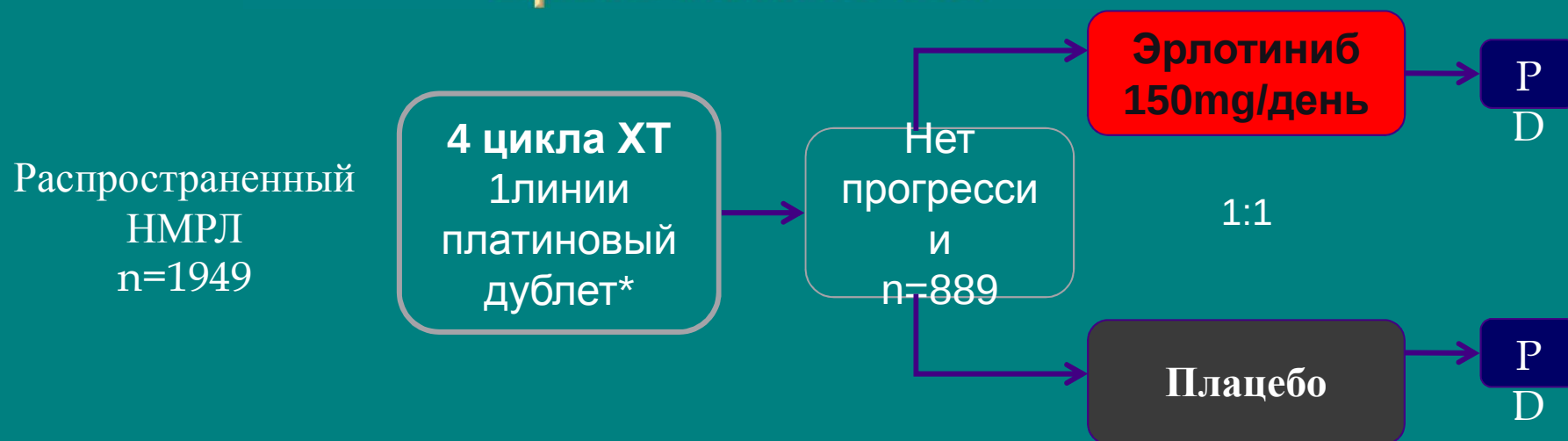
(лечение до прогрессирования или продолжение того же режима ПХТ с увеличением числа циклов)

- ▣ **Продолженная поддерживающая МХТ**

(продолжение МХТ одним из препаратов, входящих в комбинацию индукционной ПХТ)

- ▣ **Переключающая поддерживающая ХТ** (переход на ХТ новым препаратом или комбинацией)

Исследование SATURN: поддерживающая терапия эрлотинибом

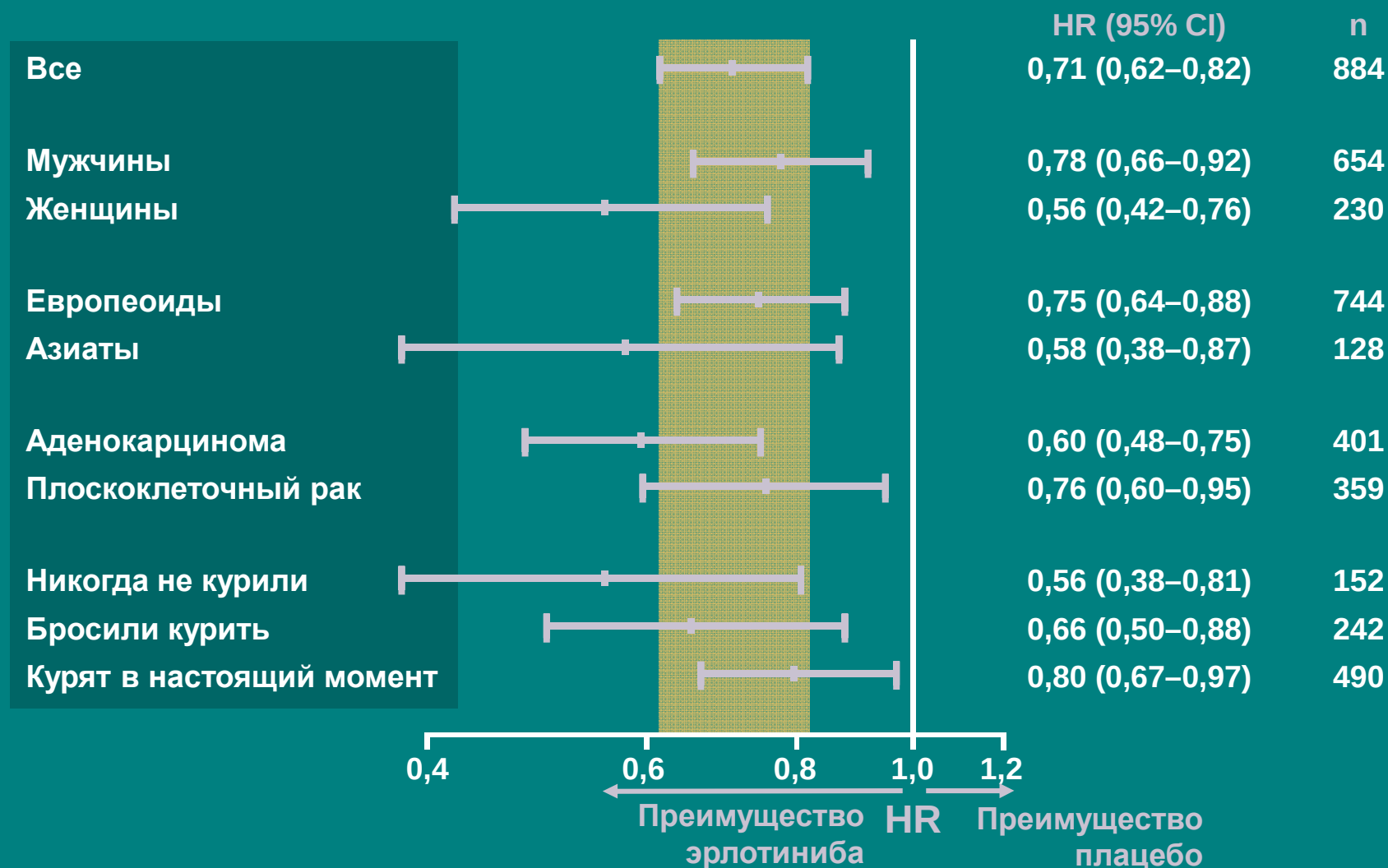


N=1949	эрлотиниб	плацебо	HR
Медиана PFS, нед.	12,3 +1,2 нед.	11,1	0,71 (p<0,0001)
Медиана OS, мес.	12,0 +1 мес.	11,0	0,81 (p=0,008)

*Cisplatin/paclitaxel; cisplatin/gemcitabine; cisplatin/docetaxel; cisplatin/vinorelbine; carboplatin/gemcitabine; carboplatin/docetaxel; carboplatin/paclitaxel. EGFR, epidermal growth factor receptor; IHC, immunohistochemistry

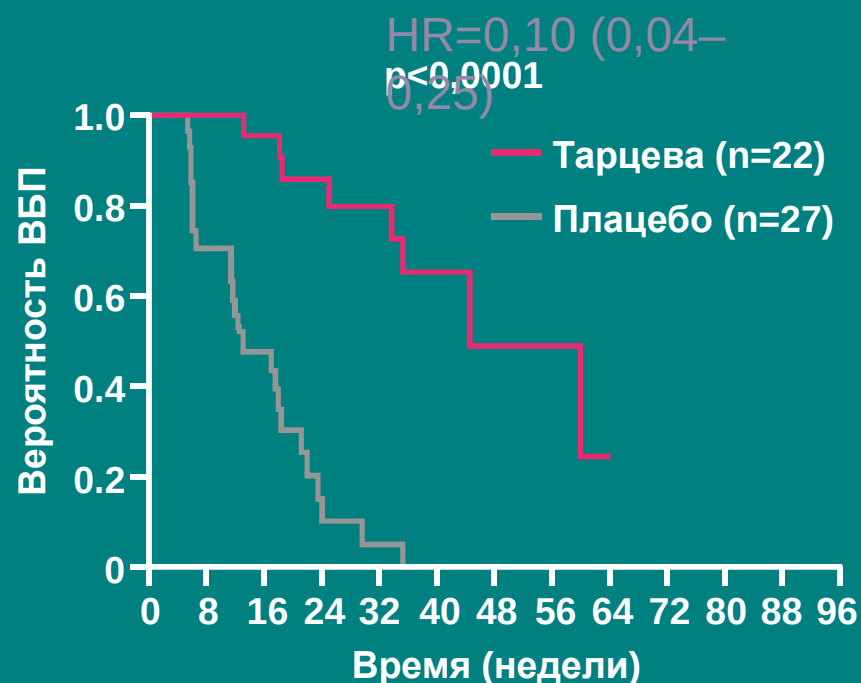
Coudert et al. ELCC 2010; Abstract 2040

Эрлотиниб в поддерживающей терапии: выигрыш во всех подгруппах больных (исследование SATURN)

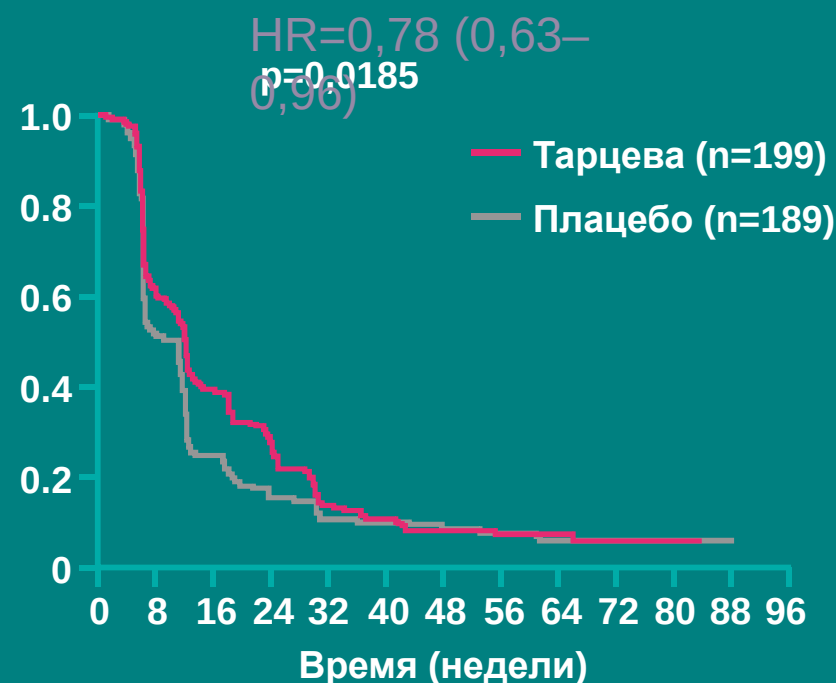


Эрлотиниб в поддерживающей терапии: достоверное увеличение ВБП независимо от наличия EGFR мутации (SATURN)

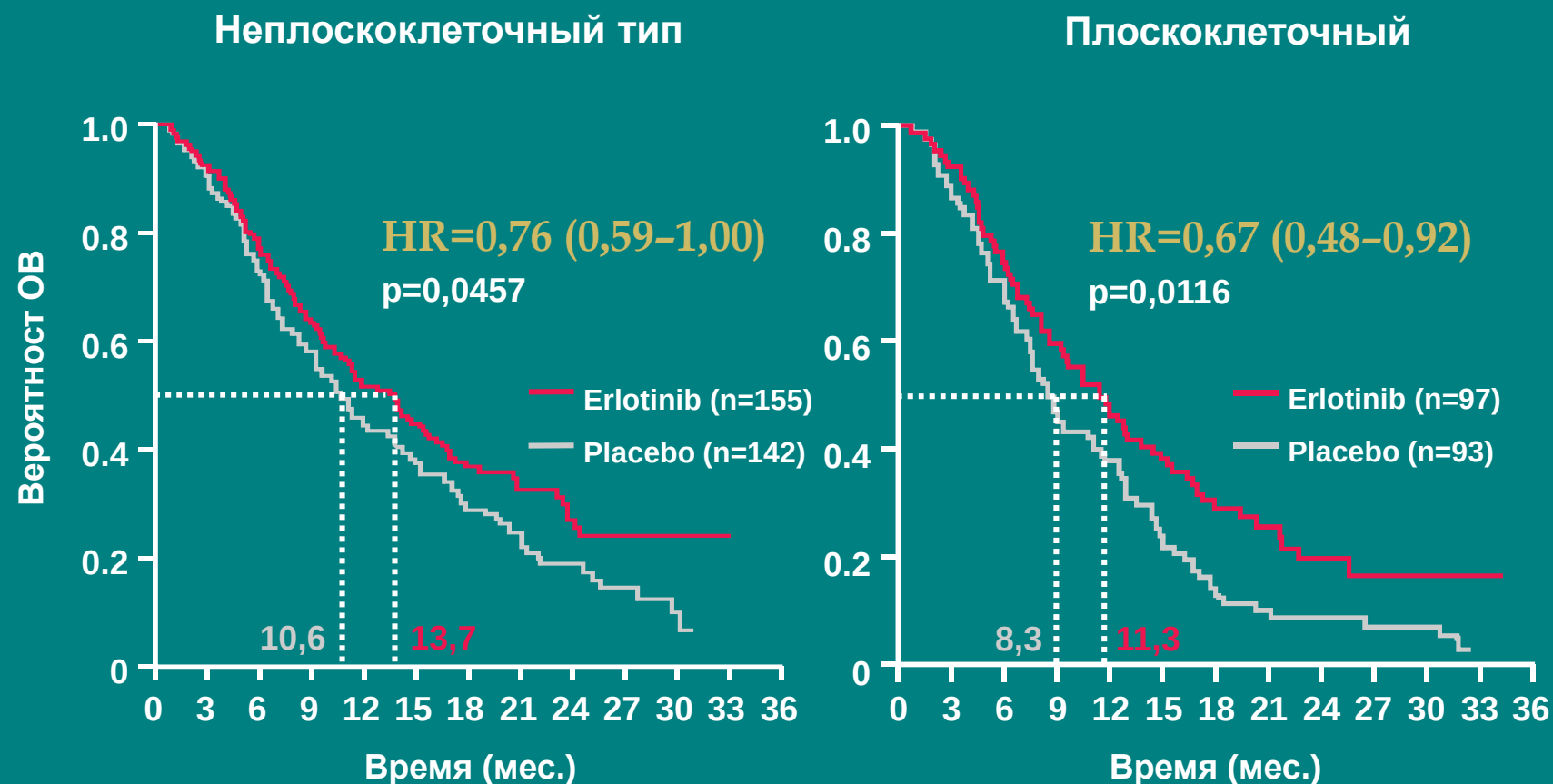
Наличие мутаций EGFR



EGFR wild-type



SATURN: Достоверное увеличение общей выживаемости независимо от гистологического типа опухоли в группе пациентов, достигших стабилизации после 1-й линии терапии



* Общая выживаемость измерялась с момента рандомизации на поддерживающую терапию

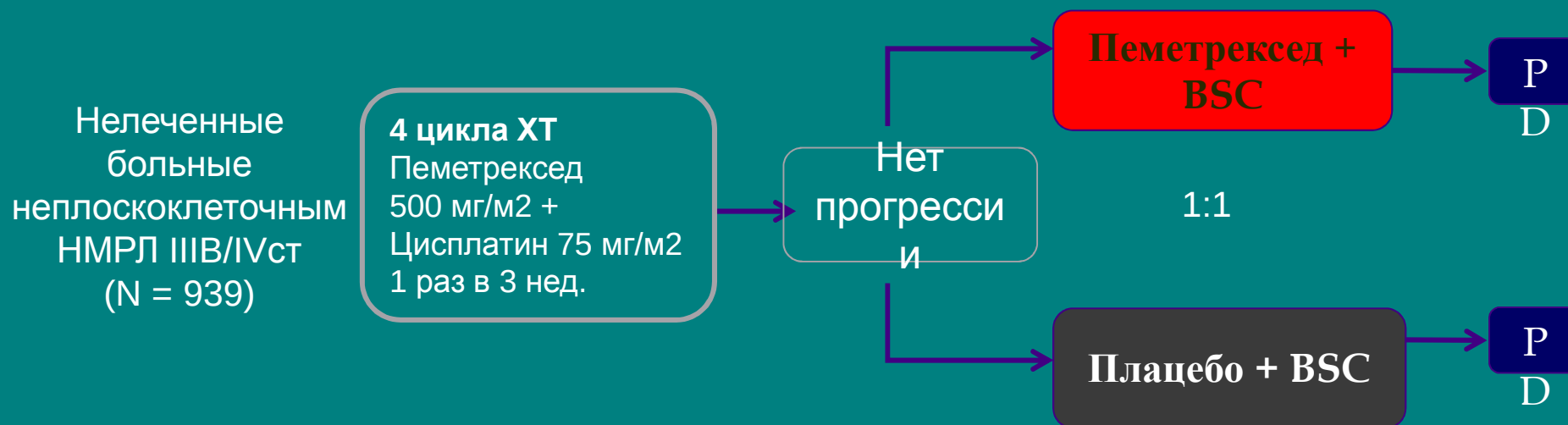
Coudert, et al. ELCC 2010 (Abs. 204O)

Исследования по «переключающей поддерживающей» терапии

Agent/Contr ol Arm		N	PFS		Salvage Treatmen t, %	OS	
Fidias	Docetaxel Delayed docetaxel	309	5.7 m 2.7 m	HR: 0.63 $P < .001$	63	12.3 m 9.7 m	HR: 0.80 $P = .085$
Ciuleanu	Pemetrexed Placebo	663	4.0 m 2.0 m	HR: 0.60 $P < .001$	67	13.4 m 10.6 m	HR: 0.79 $P = .012$
Capuzzo	Erlotinib Placebo	889	12.3 w 11.1 w	HR: 0.71 $P < .001$	72	12.0 w 11.0 w	HR: 0.81 $P = .0088$
Miller	Erlotinib + bevacizumab Placebo + bevacizumab	768	4.8 m 3.8 m	HR: 0.72 $P = .0012$	55.5	15.9 m 13.9 m	HR: 0.9 $P = .2686$
Perol	Erlotinib Observation	310	2.9 m 1.9 m	HR: 0.82 $P = .002$	81.9	NA NA	HR: 0.91 NA
Zhang	Gefitinib Placebo	296	4.8 m 2.6 m	HR: 0.42 $P < .0001$	58.8	18.7 m 16.9 m	HR: 0.84 $P = .2608$

Fidias P, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5116-5123.
Zhang L, et al. ASCO 2011. Abstract LBA7511.

PARAMOUNT: поддерживающая терапия пеметрекседом при распространенном неплоскоклеточном НМРЛ (ASCO 2011-2012)



N=1949	Пеметрексед	плацебо	HR
Медиана PFS* от рандомизации, мес.	3,9	2,6	0,64 (p=0,0002)
Медиана OS, мес.	13,9	11,0	0,78 (p=0,0195)

* Независимая оценка

Продолженная поддерживающая терапия

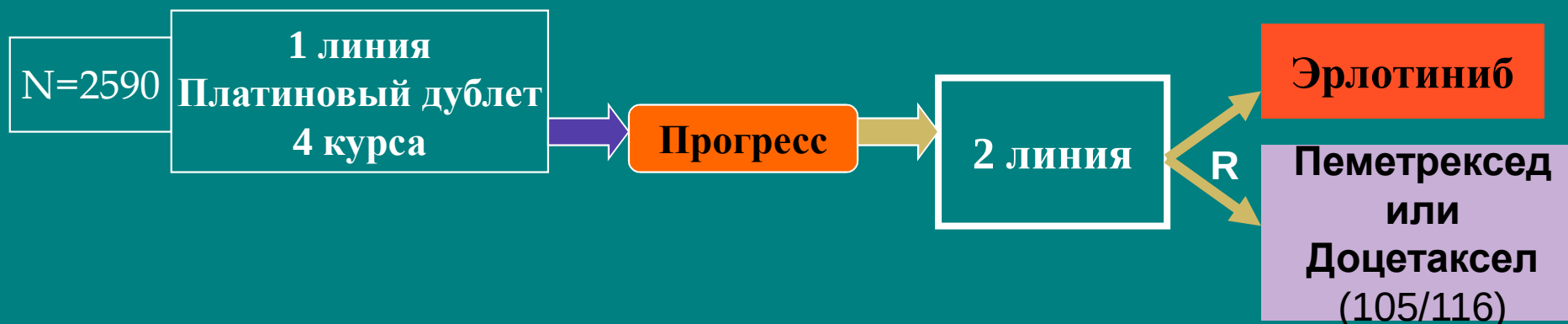
Исследование	год	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия	Медиана PFS	Медиана OS	Токсичность 3/4 степени
Brodowicz	2006	Gemcitabine 1250 mg/m ² Days 1, 8 + cisplatin 80mg/m ² Day 1 q3w x 4	Gemcitabine 1250 mg/m ² Days 1, 8 BSC	6.6 mos 5.0 mos <i>P</i> < .001	13.0 mos 11.0 mos	Maintenance gem: ANC 14.9%, plts 1.7%; blood transfusion 20% gemcitabine vs 6.3% BSC
Belani	2010	Gemcitabine 1000 mg/m ² Days 1, 8 + carboplatin AUC 5 Day 1 x 4	Gemcitabine 1000 mg/m ² Days 1,8 BSC	7.4 mos 7.7 mos <i>P</i> = .575	8.0 mos 9.3 mos <i>P</i> = .838	ANC 15% chemo, 2% BSC; plts 9% chemo, 4% BSC; fatigue: 5% chemo, 2% BSC
Perol	2010	Gemcitabine 1250 mg/m ² Days 1, 8 + cisplatin 80 mg/m ² Day 1 x 4	Gemcitabine 1250 mg/m ² Days 1, 8 BSC	3.8 mos 1.9 mos (<i>P</i> < .001)	NR NR	At least 1 grade 3/4 AE: chemotherapy 27.9%, observation 2.6%
Paz-Ares	2011 - 2012	Pemetrexed 500 mg/m ² Day 1 + cisplatin 75 mg/m ² Day 1 x 4	Pemetrexed 500 mg/m ² Day 1 BSC	4.1 mos 2.8 mos <i>P</i> = .00006	13,9 11,0 <i>P</i> = 0,0195	Fatigue: 4.2% pem, 0.6% BSC, anemia: 4.5%, 0.6% BSC, ANC: 3.6% pem, 0 BSC
Barlesi	2011	Pemetrexed 500 mg/m ² D1 + cisplatin 75 mg/m ² + Bevasizumab D1 x 4	Pem+Bev vs Bev	10,2 мес 6,6 мес <i>P</i> < 0,001	ND ND	

Fidias P, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5116-5123.

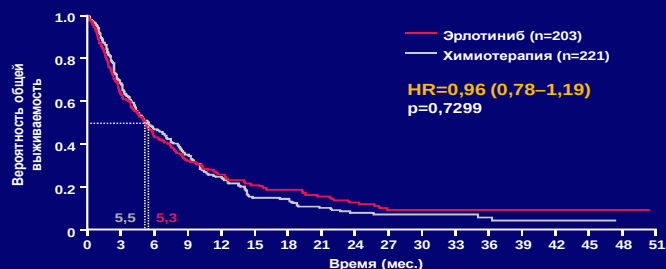
Paz-Ares LG, et al. ASCO 2011. CRA7510., ASCO 2012

2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Эрлотиниб vs ХТ во 2-й линии лечения больных с плохим прогнозом: TITAN (III фаза)



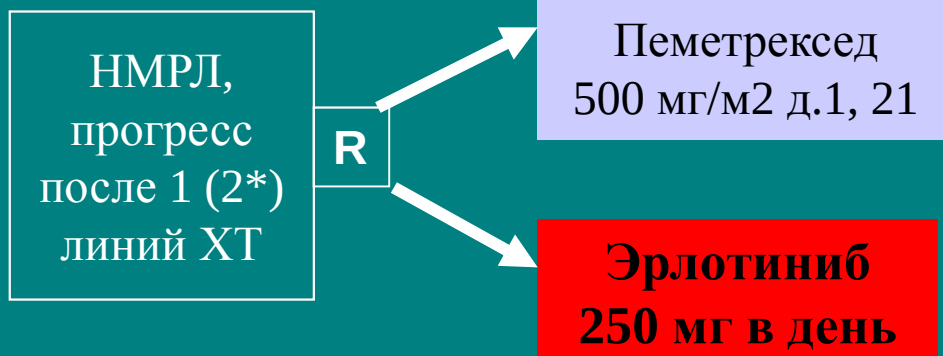
Общая выживаемость



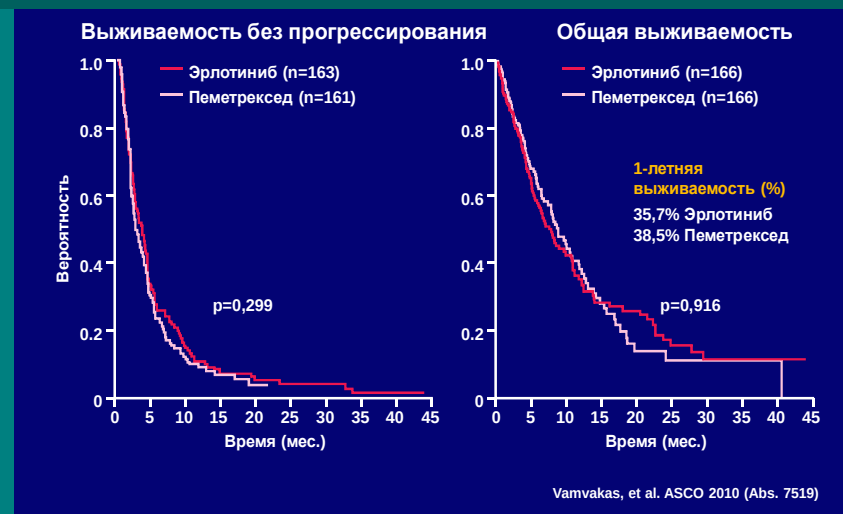
Ciuleanu T, et al. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, Dec 2010 (Abs. LBOA5)

N=424	Эрлот N=203	ХТ N=221	HR p
Медиана PFS, нед.	6,3	8,6	1,19 p=0,09
Медиана OS, мес.	5,3	5,5	0,96 p=0,73
ОЭ	7,9%	6,3%	p>0,05

Эрлотиниб vs пеметрексед во 2-й линии лечения (Hellenic Oncology Research Group, III фаза)



* Если в 1 линии не было производных платины, допускалось 2 линии ХТ



Набор 2006-2009 г.г.
С 2008 г. включали
только аденокарциному

N=424	Пеметрексед N=147	Эрлотиниб N=150	p
Плоскоклеточный рак	24,5%	24%	
ОЭ	11,6%	6,8%	0.166
Медиана TTP, мес.	2,9	3,6	0.434
Медиана OS, мес.	8,9	7,7	0.528
Токсичность	3/4 ст. нейтр	сыпь	

ASCO 2012 - дополнительный анализ результатов исследования TAILOR

Первичная цель – анализ биомаркеров при сравнении эрлотиниба и доцетаксела по 2-я линии терапии НМРЛ без мутации EGFR

- ▣ Авторами сделан вывод о преимуществах доцетаксела
- ▣ Вопросы:
 - выраженный дисбаланс в группах Доц vs Эрл:
по гистологии (плоскоклеточный рак 20,9% vs 28,4%)
по доле курильщиков (78,8% vs 81,7%)
 - Ретроспективный анализ, не продумана статистическая гипотеза
 - Не достигнута первичная цель
 - Редукция дозы эрлотиниба у 29% больных (в других исследованиях с эрлотинибом – от 12 до 19%)

Требует дополнительного обсуждения и анализа,
Не включено в «Достижения в терапии НМРЛ ESMO 2011-2012»

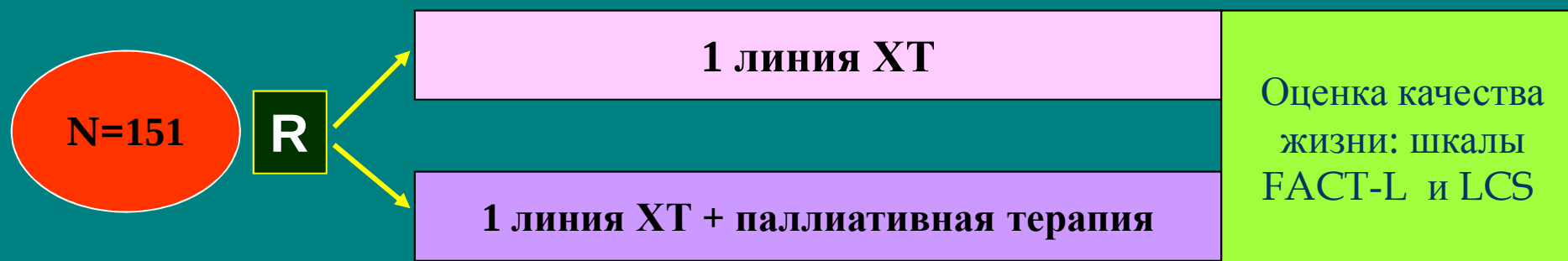
2 линия терапии: монорежим или комбинация? (исследование III фазы)

- Ранее не получали производные платины

	Доцетаксел	Доцетаксел/ карбоплатин	p
Медиана PFS, мес.	2,6	3,33	p=0,012
Медиана OS, мес.	7,7	10,3	p=0,55

Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. // BMC Cancer 2010; 10: 633.

Ранняя паллиативная терапия НМРЛ



N=151	ХТ	ХТ + паллиативная терапия	p
Частота развития депрессии	38%	16%	p<0.01
Медиана OS, мес.	8,9	11,6	p=0,02
Необходимость интенсивного лечения в терминальном периоде болезни	54%	33%	p=0,05

Открытое рандомизированное исследование

Temel JS et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. // N Eng J Med 2010; 363: 733-42.

Заключение: ХТ/ИТК

- ИТК являются вариантом выбора 1-й линии лечения НМРЛ с мутациями *EGFR*, так как ХТ не имеет преимуществ у этих пациентов
- Эрлотиниб доказал свою эффективность, включая и европейскую популяцию больных НМРЛ
- Без учета мутаций *EGFR* ИТК уступают химиотерапии в 1-й линии лечения
- Назначение ИТК в поддерживающем режиме или во 2-й линии возможно вне зависимости от наличия или отсутствия мутаций *EGFR*

Заключение: поддерживающая терапия

- ▣ **«Поддерживающую» терапию можно назвать новым стандартом лечения распространенного НМРЛ.**
- ▣ **Предпочтение отдается стратегии перехода на другой, не входящий в комбинацию 1-й линии, препарат.**

Заключение: ранняя паллиативная терапия

- Паллиативная терапия, начатая одновременно со специфическим лечением, улучшает качество жизни и увеличивает общую выживаемость больных метастатическим НМРЛ.

Возможный алгоритм лечения распространенного НМРЛ

