

# Тактика лечения пациентов с распространенным раком легкого с выявленной мутацией гена EGFR

Л.В.Болотина✉

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3  
✉lbolotina@yandex.ru

В статье представлены современные взгляды на лечение распространенных форм немелкоклеточного рака легкого с наличием активирующих мутаций в генах EGFR. Рассмотрены возможности эффективного использования таргетных препаратов для этих клинических ситуаций. Изложены представления о механизмах развития резистентности к таргетной терапии и предложены возможные варианты терапии в таких случаях.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, молекулярно-генетическое исследование, метастатический немелкоклеточный рак легкого, gefitinib.

**Для цитирования:** Болотина Л.В. Тактика лечения пациентов с распространенным раком легкого с выявленной мутацией гена EGFR. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 5–9.

## Review

### The treatment of patients with advanced lung cancer associated with EGFR mutation

L.V.Bolotina✉

P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 3  
✉lbolotina@yandex.ru

#### Abstract

In this article we produce present practice in treatment of advanced stages of non-small cell lung cancer with activating mutations in EGFR genes. Describe opportunities of effective using of target agents in these cases. There are notions about mechanisms of resistance for target therapy, and demonstrate different approach in this field.

**Key words:** targeted therapy, molecular genetic study, metastatic non-small cell lung cancer, gefitinib.

**For citation:** Bolotina L.V. The treatment of patients with advanced lung cancer associated with EGFR mutation. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 5–9.

Рак легкого (РЛ) в структуре онкологической заболеваемости на протяжении многих лет в России стабильно занимает 3-е место, уступая лишь раку молочной железы у женщин и колоректальному раку среди обоих полов. В 2014 г. в Российской Федерации диагноз РЛ был установлен более чем 53,5 тыс. человек [1]. На протяжении последних 40 лет внедрение цитостатиков в виде монотерапии, платиновых дулетов, их подбор на основе гистологической структуры опухоли обеспечивали прибавку в общей продолжительности жизни (ОПЖ), каждая из опций давала прибавку около 2 мес. И лишь использование индивидуализированной терапии и применение поддерживающей терапии позволили существенно превзойти этот показатель, увеличив его сразу на 1,5 года [2–7]. Сегодня РЛ, как и рак молочной железы, не рассматривается как одно заболевание. И если к 2000 г. среди РЛ выделяли только мелкоклеточный и немелкоклеточный (НМ) варианты, то в последующем НМРЛ подразделили на аденокарциному (АК), крупноклеточный и плоскоклеточный варианты. А затем для неплюскоклеточного РЛ удалось определить мишени, к которым были разработаны таргетные препараты (ТП) [8]. Благодаря этому практически 30% больных сегодня имеют возможность получать персонализированную терапию. Для пациентов с мутациями гена EGFR и транслокацией ALK созданы высокоэффективные ТП: ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), в том числе кризотиниб и серитиниб [9].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Он представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 2 частей: внеклеточной (экстрацеллю-

лярной) и внутриклеточной (интрацеллюлярной), которая связана с ферментом тирозинкиназой (ТК). С участием этого рецептора, который присутствует и в нормальных эпителиальных клетках, пролиферативный сигнал передается от поверхности клетки к ядру. Лигандами рецептора являются эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста  $\alpha$ , амфигулин, которые взаимодействуют с экстрацеллюлярным доменом рецептора, что вызывает его димеризацию и последующую активацию ТК внутриклеточной части рецептора. Активация ТК рецепторов EGFR запускает каскад биохимических реакций, достигающих клеточного ядра [10–14]. В настоящее время считается, что наличие мутации в гене EGFR позволяет ему проявлять себя в качестве доминирующего онкогена [15]. Структурное изменение в домене тирозинкиназы (АТФ-связывания) увеличивает сродство к аденозинтрифосфату (АТФ), что приводит к увеличению или постоянной активации мутантного EGFR независимо от наличия лиганда [16]. Это конформационное изменение рецептора также поддерживает его на поверхности клетки дольше – до последующей интернализации и деградации [17]. Мутантный рецептор в большей степени передает сигналы вниз по PI3K-AKT-пути, что обеспечивает опухолевой клетке более длительное выживание. Передача сигнала по пути Ras-Raf-MAPK, ответственному за пролиферацию, делает клетку менее чувствительной к цитотоксическим препаратам [18]. По данным наших авторов, полученным в результате неинтервенционного исследования EPICLIN, продемонстрировано, что в РФ наибольшая частота мутаций наблюдается у пациентов с аденокарциномой

(19,2%) и бронхиолоальвеолярной карциномой (20,4%). Однако примечательным оказалось то, что у 4% больных с плоскоклеточным раком также были выявлены мутации в гене EGFR [19]. Было обнаружено, что в азиатской популяции вероятность выявления мутаций в 2 раза превышает таковую в европейской и составляет не менее 30%. А среди никогда не куривших процент пациентов с мутациями составляет 50%, более чем в 10 раз превышая данный показатель в сравнении с курильщиками.

К числу так называемых доминирующих, сопряженных с чувствительностью к ИТК EGFR, относятся мутации в 19 и 21-м экзонах, на долю которых приходится примерно 90% от их общего количества. Дополнительно могут регистрироваться мутации в 18-м экзоне, частота которых не превышает 5% [16, 20–24]. С учетом большого числа пациентов, которым устанавливается диагноз ПЛ, закономерным является вопрос: а кому же из них необходимо определять наличие активирующих мутаций? Для ответа на этот вопрос обратимся к рекомендациям различных профессиональных медицинских сообществ. В первую очередь необходимо подчеркнуть, что молекулярно-генетическое исследование (МГИ) должно быть проведено до начала 1-й линии терапии. Более того, выбор наиболее оптимального варианта лекарственной терапии не может быть осуществлен без этой информации. Рекомендации всех онкологических сообществ предполагают обязательным для тестирования материал при неплюскоклеточном гистологическом типе рака, в случае если гистотип опухоли не определен, и при смешанных формах опухоли. Помимо этих случаев считается оправданным проведение исследования при установлении плюскоклеточного ПЛ у молодых некурящих больных. В рекомендациях American Society of Clinical Oncology сделано уточнение, что нет смысла выполнять МГИ при плюскоклеточном и мелкоклеточном вариантах ПЛ, если материал получен в результате операции. Напротив, биопсийный материал может быть отправлен на тестирование [25–28]. Для МГИ помимо парафиновых блоков и цитологического материала может использоваться плазма крови.

К настоящему моменту четко сформулирована тактика выбора лекарственной терапии при выявлении мутаций гена EGFR, определяющих чувствительность опухоли к ИТК EGFR. Так, если мутация выявлена до начала лечения, то лечение должно быть начато с назначения ТП. В случае если результаты молекулярно-генетического тестирования стали доступны уже в процессе проведения химиотерапии (ХТ), применение цитостатиков должно быть прервано и пациенту необходимо назначить ТП [29]. Почему же так важно назначить ИТК EGFR именно в 1-й линии терапии у больных с наличием мутаций? Важность применения именно таргетной терапии (ТТ) у больных с мутациями гена EGFR подтверждается исследованием, в котором продемонстрировано, что применение ИТК EGFR позволяет увеличить медиану ОПЖ до 3,5 года в сравнении с 2,4 года у больных с положительным статусом мутации в случае назначения им цитостатиков [30, 50]. Классическим доказательством необходимости назначения в 1-й линии терапии больным с наличием мутаций EGFR именно ТТ, а не ХТ, являются данные исследований, например IPASS, WJTOG3405, NEJ002. В них показано, что назначение этой категории больных ТТ приводило к сокращению риска прогрессирования заболевания на 50–70% и увеличению частоты объективного ответа (ЧОО) в 1,5–2 раза [22, 31, 32]. В еще одной интересной работе была оценена эффективность применения ТП у 137 больных с наличием мутации EGFR [33]. Среди этих пациентов медиана времени до прогрессирования превысила 1 год и составила 12,1 мес, а медиана ОПЖ оказалась равна 2,5 года (30,9 мес). При длительных сроках наблюдения была определена группа больных-долгожителей на фоне терапии ИТК EGFR, переживших 5-летний рубеж. Таких в рамках этого исследования оказалось 14,6%. Анализ группы долгожителей позволил определить критерии, на основании которых можно предположить, что назначение ТП будет сопровождаться максимальным эффектом. К этим критериям следует отнести мутацию гена EGFR в 19-м экзоне, отсутствие экстраторакальных и интракраниальных метастазов

и отсутствие курения в анамнезе. Однако, по данным другой работы, преимущества терапии гефитинибом отмечались независимо от вида мутации EGFR [7]. Кроме того, очень удручающими являются сведения о том, что около 40% больных вообще не получают ИТК во 2-й линии по тем или иным причинам [53], что подчеркивает необходимость назначения им наиболее эффективного варианта лечения сразу при установлении диагноза. Если мы вспомним классическое исследование, продемонстрировавшее необходимость выбора различных цитостатиков как комбинаторных партнеров к препаратам платины для разных гистотипов НМРЛ, в котором была показана большая эффективность гемцитабина для плюскоклеточного варианта, а пеметрекседа – для АК, то увидим, что наилучшие результаты в отношении медианы ОПЖ были получены при АК и использовании пеметрекседа. В этом случае в рамках исследования медиана ОПЖ превысила 1 год и составила 12,6 мес [34]. При этом назначение гефитиниба больным с мутацией EGFR обеспечивает медиану ОПЖ в 21,6 мес [7].

Помимо объективных критериев оценки эффективности лекарственной терапии, особенно в случаях, когда речь идет о длительном лечении, огромное значение придается его переносимости и, соответственно, качеству жизни пациента. Этот параметр большинством исследователей расценивается как один из важнейших критериев. На основании сведений из опросников, заполняемых пациентами, оказалось, что в дополнение к более высокой эффективности терапия гефитинибом сопровождалась лучшим качеством жизни в сравнении с ХТ доцетакселом [22]. Более того, мы знаем, что уменьшение выраженности симптомов заболевания при терапии ИТК EGFR наступает существенно раньше [51, 52]. В дополнение к большей эффективности, более раннему времени купирования симптомов заболевания терапия ИТК EGFR имеет и более благоприятный профиль безопасности в сравнении с ХТ [22]. Все это позволило сформулировать алгоритм выбора 1-й линии лекарственной терапии распространенного НМРЛ с мутациями в гене EGFR. Алгоритм предусматривает, что в случае выявления мутации до начала терапии лечение должно начинаться с назначения ИТК EGFR. При обнаружении мутации в процессе проведения 1-й линии терапии с использованием цитостатиков ХТ следует прекратить и перевести пациента на терапию ИТК EGFR. Но возможна еще одна ситуация, когда к моменту получения результатов о наличии активирующей мутации уже проведено определенное количество курсов цитостатической терапии и получен лечебный эффект. Как поступить в этом случае: оставить больного под тщательным динамическим наблюдением и назначать ИТК EGFR по факту прогрессирования заболевания или продолжить 1-ю линию терапии последовательным использованием ИТК EGFR? В 2012 г. опубликованы результаты исследования, продемонстрировавшие целесообразность продолжения терапии [35]. Двести девяносто шесть пациентов с мутацией гена EGFR, получивших в качестве 1-й линии ХТ, в результате чего был достигнут контроль над заболеванием, были разделены на 2 группы: половина находилась под наблюдением, другая половина участников получала гефитиниб в рамках продленной 1-й линии терапии. Среди больных из 2-й группы медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 16,6 мес в сравнении с 2,8 мес группы наблюдения (отношение рисков – ОР 0,42;  $p < 0,0001$ ).

Данные сравнительных исследований различных ИТК EGFR не изменили сформировавшихся стандартов терапии. Любой из ИТК EGFR остается возможной опцией (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), при этом необходимо учитывать их переносимость, так как препараты отличаются по профилем нежелательных реакций. В 2015 г. опубликован метаанализ 28 исследований с использованием ИТК EGFR у больных распространенным НМРЛ с мутациями EGFR в 1-й линии терапии. Помимо эффективности была проведена оценка профиля, частоты развития и тяжести нежелательных реакций. Среди всех ИТК EGFR афатиниб характеризовался большим количеством таких класс-специфических явлений, как сыпь, диарея, паронихии и стоматиты [36]. Более того, взяв информацию из двух регистрационных исследований – IPASS и Lux-Lung 3, мы увидим, что частота развития

нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести при назначении gefитиниба была в 2 раза меньше, чем при использовании дуплета карбоплатина и паклитаксела (61% vs 28,7%) [22]. А при применении афатиниба и ХТ частота возникновения такого рода реакций была сопоставима (48,9% vs 47,7%) [55]. Но все же более убедительными для выбора варианта таргетного агента из нескольких имеющихся в нашем распоряжении могут служить результаты прямого сравнения их эффективности и токсичности. И такое исследование было проведено: LUX-Lung 7 – открытое рандомизированное исследование II фазы, объединившее 319 больных из 64 центров 13 стран, в рамках которого 1-я группа больных получала афатиниб (40 мг/сут), 2-я – gefитиниб в стандартной дозе (250 мг/сут) [37]. Основной целью исследования была оценка ВВП, времени до прекращения терапии и ОПЖ. Необходимо отметить, что дизайн открытого исследования имеет некоторые особенности, которые несколько усложняют объективную трактовку полученных результатов. В данном исследовании пациент и исследователь были осведомлены о том, какой конкретно препарат получает больной. Одной из конечных точек был показатель времени до отмены лечения – время от начала лечения до отмены препарата по любой причине; решение о целесообразности продолжения или прекращения терапии тем или иным ИТК EGFR принимал врач. Как и можно было ожидать, частота нежелательных явлений 3–4-й степеней достоверно реже регистрировалась при применении gefитиниба (18% vs 31%). Более того, частота необходимости коррекции дозы gefитиниба вследствие токсических реакций составила лишь 2%, тогда как для афатиниба этот показатель оказался равным 42%. Но самым удивительным оказалась разница в медиане ВВП, которая составила лишь 3 дня в пользу применения афатиниба (11,0 мес vs 10,9 мес). Достоверных различий в данном показателе в зависимости от типа мутации зарегистрировано не было (19-й экзон 12,7 мес vs 11,0 мес,  $p=0,1$ ; 21-й экзон 10,9 мес vs 10,8 мес,  $p=0,086$ ). Разница в медиане ОПЖ составила уже 3,4 мес (27,9 мес vs 24,5 мес), хотя различия оказались статистически недостоверными (ОР 0,86,  $p=0,258$ ). Одной из вторичных целей была оценка ЧОО, которая оказалась выше в группе афатиниба (70% vs 56%), при этом частота контроля над заболеванием была одинакова (91% vs 87%,  $p=0,24$ ). Несколько удивительно выглядит невысокая ЧОО для gefитиниба, полученная в данном исследовании, которая оказалась существенно ниже, чем в других ранее проведенных испытаниях (71,2%; 73,7%) [22, 31]. По завершении исследования авторы сделали вывод о том, что им не удалось выявить клинически значимых различий в показателях ВВП и ОПЖ, независимо от типа активирующей мутации при применении одного или другого ТП [54].

При достижении стойкой ремиссии с полным купированием симптомов заболевания неизбежно встает вопрос о длительности терапии. В рекомендациях Российского общества клинической онкологии по лекарственному лечению НМРЛ сформулирована необходимость проведения лечения непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса [29]. Сам факт прогрессирования не всегда приводит к необходимости смены лечебной тактики. Это связано с тем, что прогрессирование на ИТК EGFR может носить разный характер. При появлении очага в головном мозге или при увеличении лишь одного очага другой локализации (так называемая олигопрогрессия) целесообразно продолжение приема ИТК EGFR с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией) или в сочетании с хирургическим удалением солитарного очага. Иллюстрацией адекватности такого подхода могут служить результаты исследования ASPIRATION, в котором пациенты с бессимптомным прогрессированием на фоне ТТ имели прирост медианы времени до последующего прогрессирования более 3 мес (14,1 мес vs 11 мес) [38]. А при добавлении к продолженной терапии ИТК EGFR любого варианта локального лечения время до прогрессии увеличивалось до полугодия [39]. Более того, необходимо помнить, что досрочная отмена препаратов до развития резистентности чревата возникновением «эффекта вспышки» – бурным прогрессированием процесса.

Тем не менее при применении ИТК EGFR в 1-й линии терапии приблизительно через 8–14 мес развивается резистентность к этим препаратам [7, 21, 22]. В целом, если говорить о резистентности, различают первичную резистентность, частота которой не превышает 5%, но сопровождается нечувствительностью к существующим ИТК EGFR. Ее наличие связывают с исходным присутствием редких мутаций EGFR, при которых опухолевая клетка не отвечает на терапию ИТК EGFR. Еще одной возможной причиной первичной резистентности может быть активация PIK3CA сигнального пути. Курение, полиморфизм гена BCL2L11 (BIM) также могут приводить к первичной резистентности к препаратам данного класса. Другой вид резистентности, которая развивается у каждого больного по истечении некоторого времени приема препарата, носит название приобретенной. Ее возникновение связывают с модификацией гена EGFR в процессе терапии ИТК EGFR, включением обходных сигнальных путей, активацией звеньев нижележащих сигнальных путей, а также с трансформацией опухолевого фенотипа [40]. Для четкого понимания того факта, что опухоль приобрела резистентность к используемому ТП, разработаны критерии оценки приобретенной резистентности к ИТК по D.Jackman и соавт. [41]. К основным критериям относят: прогрессирование процесса в ходе продолжавшейся в течение последних 30 дней монотерапии ИТК EGFR; исходное наличие мутации гена EGFR, предсказывающей чувствительность к ТТ или достижение клинического эффекта на фоне терапии, который может быть расценен как полный, частичный ответ или длительная стабилизация более 6 мес, а также отсутствие промежуточного иного варианта лекарственной терапии после окончания приема ИТК EGFR. Наиболее частым механизмом является появление мутации T790M, на которую приходится до 60% случаев приобретенной резистентности [42]. Подтверждение предположения о том, что именно возникновение мутации T790M играет ключевую роль в развитии приобретенной резистентности, продемонстрировано рядом авторов [43–46]. На сегодняшний день существует несколько гипотез потери эффективности ИТК EGFR при появлении такой мутации. Авторы первой предполагают, что T790M не дает ИТК EGFR связаться с рецептором EGF, так как происходит замена треонина на метионин в положении 790. Более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу препарата к участку связывания АТФ, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR [47, 48]. Второе предположение сводится к тому, что мутация T790M повышает аффинитет рецептора EGF к АТФ [49]. Таким образом, для клинической практики при прогрессировании на ИТК EGFR могут быть предложены следующие лечебные опции в зависимости от характера самого прогрессирования и вариантов генетической трансформации опухолевой клетки. Если прогрессирование медленное и не сопровождается клиническими симптомами, больному может быть успешно продолжена терапия ТП, что позволит отдалить срок смены терапии в среднем на 3 мес [38]. В случае олигопрогрессии или наличия метастазов в головной мозг применение локальных методов лечения на фоне продолжения терапии ИТК EGFR позволит отодвинуть срок дальнейшей прогрессии в среднем до полугодия [39]. В случае появления мутации, определяющей резистентность к ИТК EGFR на определенном этапе лечения, необходимо поменять лечебную стратегию, переведя пациента на терапию новым классом препаратов. Подводя итог, можно сделать следующие выводы:

- При нерезектабельном НМРЛ проведение молекулярно-генетического тестирования обязательно выполнять до начала лекарственной терапии, что позволит сделать выбор между ТТ ИТК EGFR и ХТ в зависимости от мутационного статуса опухоли.
- Продолжение ТТ при бессимптомном прогрессировании и олигопрогрессировании, в том числе у пациентов с метастазами в головной мозг, позволяет рассчитывать на более длительную продолжительность жизни у этих больных.
- В случае появления мутации, определяющей резистентность к ИТК EGFR на определенном этапе лечения, необходимо поменять лечебную стратегию, переведя пациента на терапию новым классом препаратов.



Литература/References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015. / *Kaprin AD, Starinskii VV, i dr. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2014 godu. M., 2015. [in Russian]*
2. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995; 311: 889–909.*
3. Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–40.
4. Schüller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
5. Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
6. Scagliotti G et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253–63.
7. Fukuoka M et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866–74.
8. Reck M et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709–19.
9. Cheng L et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012; 25: 347–69.
10. Harris TJ, McCormick F. The molecular pathology of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 251–65.
11. Seshacharyulu P et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 15–31.
12. Yarden Y et al. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127–37.
13. Baselga J et al. Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 1041–63.
14. Herbst RS et al. ZD1839: targeting the epidermal growth factor receptor in cancer therapy. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 837–49.
15. Arteaga CL. EGF receptor mutations in lung cancer: from humans to mice and maybe back to humans. *Cancer Cell* 2006; 9: 421–3.
16. Gazdar AF et al. Mutations and addiction to EGFR: the Achilles' heel of lung cancers? *Trends Mol Med* 2004; 10: 481–6.
17. Hendricks BS et al. Decreased internalisation of erbB1 mutants in lung cancer is linked with a mechanism conferring sensitivity to gefitinib. *Systems Biology* 2006; 153: 457–66.
18. Sordella R et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163–7.
19. Tjulandin S et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (6): 1117–27.
20. Sharma SV et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
21. Rosell R et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 958–67.
22. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
23. Моисеенко ВМ, Протченко СА, Семенов ИИ. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR. *Современная Онкология*. 2010; 12 (1): 60–6. / *Moiseenko VM, Protchenko SA, Semenov II. Primenenie Iressy (gefitiniba) v kachestve terapii pervoi linii dlia lecheniia neoperabel'nykh adenokartsinom legkogo, soderzhashchikh mutatsiiu v gene EGFR. Journal of Modern Oncology*. 2010; 12 (1): 60–6. [in Russian]
24. Stewart EL et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations – a review. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4 (1): 67–81.
25. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf> / *Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu zlokachestvennykh opukholei*. URL: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf> [in Russian]
26. NCCN Guidelines. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
27. Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 3): iii27–39.
28. Leigh NB et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32 (32): 3673–9.
29. Горбунова ВА, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016; 4. (Спецвып. 2): 22–33. / *Gorbunova VA, Artamonova EV, Breder VV, i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu nemelkoceltochnogo raka legkogo. Zlokachestvennye opukholi*. 2016; 4. (Spets-vyp. 2): 22–33. [in Russian]
30. Johnson BE et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl.): abstr. 8019.
31. Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
32. Mitsudomi T et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
33. Lin JJ et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (4): 556–65.
34. Scagliotti GV 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: 3543–51.
35. Zhang L et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (5): 466–75.
36. Burotto M et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015; 20: 400–10.
37. Park K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577–89.
38. Park K et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol* 2016; 2 (3): 305–12.
39. Weickhardt AJ et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (12): 1807–14.
40. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23 (133): 356–66.
41. Jackman D et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 357–60.
42. Yu HA et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
43. Oxnard GR et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (6): 1616–22.
44. Sun JM et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82: 294–8.
45. Kuiper JL et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014; 85: 19–24.

46. Li W et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84: 295–300.
47. Kobayashi S et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–92.
48. Cross DA et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046–61.
49. Yun CH et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070–5.
50. Kris MG et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311 (19): 1998–2006.
51. Fukuoka M et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21 (12): 2237–46.
52. Kris MG et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–58.
53. Mok T, Yang JJ, Lam KC. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line--is there a difference? *J Clin Oncol* 2013; 31 (8): 1081–8.
54. Park K. LUX-Lung 7: is there enough data for a final conclusion? *Lancet Oncol* 2016; 17 (7): e268-9.
55. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31 (27): 3327–34.

#### Сведения об авторе

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд-ния химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ. E-mail: lbolotina@yandex.ru