

Эволюция взглядов на возможности лекарственной терапии в преодолении приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого

Е.В.Карабина^{✉1}, Л.Н.Любченко^{2,3}, А.Н.Гарунов¹

¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер». 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 1Б;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉kev-251@yandex.ru

Понимание механизмов приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Перспективы лечебных стратегий пациентов с НМРЛ и наличием приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме. В данной статье описаны современные представления о механизмах приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, изложена эволюция взглядов на лечение НМРЛ, прогрессирующего на фоне этой группы препаратов. Также рассмотрены возможности эффективного использования таргетной терапии и различных комбинаций противоопухолевых агентов в подобных случаях. Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся результатах исследований и умении грамотного использования описанных опций в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: приобретенная резистентность, рецептор эпидермального фактора роста, немелкоклеточный рак легкого, тирозинкиназные ингибиторы EGFR, EGFR-активирующие мутации, T790M.

Для цитирования: Карабина Е.В., Любченко Л.Н., Гарунов А.Н. Эволюция взглядов на возможности лекарственной терапии в преодолении приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 10–18. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.10-18

Review

The evolution of views on the possibilities of drug therapy in overcoming acquired resistance not associated with T790M mutation to anti-EGFR drugs in non-small cell lung cancer

Е.В.Карабина^{✉1}, Л.Н.Любченко^{2,3}, А.Н.Гарунов¹

¹Tula Regional Oncology Center. 300053, Russian Federation, Tula, ul. Yablochkova, d. 1B;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

✉kev-251@yandex.ru

Abstract

Understanding the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors is important for clinicians from the perspective of the possibility of forming more effective options for the second and subsequent treatment of non-small cell lung cancer. The prospects of treatment strategies for patients with non-small cell lung cancer featuring the acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors, not associated with the T790M mutation, are quite vast from a scientific point of view, but in routine clinical practice they are not yet available in full. This article describes the current understanding of the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors not associated with the mutation of T790M, the evolution of views concerning the treatment of non-small cell lung cancer, progressing in the course of the treatment by this group of drugs. The possibilities of effective use of targeted therapy and various combinations of antitumor agents in such cases are also considered. Taking into account the diversity of unresolved issues and directions of further scientific research, we should not forget about the available research results and the ability to use the described options in routine clinical practice in a proper way.

Key words: acquired resistance, epidermal growth factor receptor, non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, EGFR-activating mutations, T790M.

For citation: Karabina E.V., Lubchenko L.N., Garunov A.N. The evolution of views on the possibilities of drug therapy in overcoming acquired resistance not associated with T790M mutation to anti-EGFR drugs in NSCLC. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 10–18. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.10-18

Наблюдая принципиальные изменения в лечении метастатического и местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), трудно не признать успех молекулярно-направленной терапии в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций [1–3]. К сожалению, все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I и II поколений, демонстрируют прогрессирование заболевания. У пациентов, получающих терапию данной группой препаратов, через 8–14,7 мес неизбежно развивается резистентность [4, 5, 9, 10, 19, 20, 77–82], возникновение которой связывают с модификацией гена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR) в процессе лечения ИТК, включением обходных сигнальных путей и активацией звеньев нижележащих сигнальных путей, а также с трансформацией фенотипа опухоли [11]. Чуть раньше У.НА и соавт. среди других механизмов, обуславливающих приобретенную резистентность к ИТК и не связанных с мутацией T790M, указывали на мелкоклеточную гистологическую трансформацию, MET- и HER2-амплификацию [7]. Приблизительно у 1/3 больных причина развития лекарственной резистентности остается неизвестной [51]. Разработанные D.Jackman и соавт. детальные критерии оценки приобретенной или вторичной резистентности к ИТК включают следующие позиции: предшествующая терапия ИТК в монорежиме; прогрессирование процесса в ходе продолжавшейся в течение последних 30 дней монотерапии ИТК; отсутствие промежуточной лекарственной терапии после окончания приема ИТК и перед началом последующего лечения; наличие мутации гена EGFR, предсказывающей чувствительность к ИТК, или клинический эффект на фоне проведенного лечения, который может быть расценен как полный, частичный ответ или длительная стабилизация на протяжении 6 мес и более [12].

Наиболее изученный и частый механизм формирования приобретенной резистентности – появление мутации T790M в 20-м экзоне гена EGFR, на которую приходится от 52 до 63% всех случаев вторичной резистентности [7, 13–16]. В некоторых работах упоминается более широкий интервал частоты встречаемости мутации T790M [17, 52]. С. Yun и соавт. полагают, что мутация T790M повышает аффинитет рецептора EGF к аденозинтрифосфату [21]. Ряд исследователей считают, 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 аденозинтрифосфата, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR [22, 23].

Примерно у 3–10% больных происходит трансформация НМРЛ в мелкоклеточный гистологический вариант, что обуславливает развитие приобретенной резистентности к ИТК EGFR [7, 17]. Трансформированные опухоли демонстрируют молекулярные профили, аналогичные классической мелкоклеточной карциноме, такие как потеря RB-активности [84, 85] и TP53-активности [85]. При этом сохраняется оригинальная EGFR-мутация, а EGFR-экспрессия резко снижается [17, 84], что обуславливает прекращение стимулирующих EGFR-сигналов в трансформированных клетках [84]. Видимо, поэтому стандартные режимы платиносодержащей химиотерапии обладают высокой эффективностью в описанной ситуации, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию гена EGFR [17].

Не меньший интерес к потере чувствительности опухолевых клеток на фоне проводимой терапии ИТК после объективного ответа или длительной стабилизации заболевания вызывает механизм включения обходных (MET, FGFR, HER2, HER3, IGF-1R, AXL) и нижележащих сигнальных путей (RAS, RAF, MEK, ERK; PI3K, AKT, mTOR) [53]. Активация внутриклеточных сигналов в обход заблокированного рецептора EGFR (например, путем амплификации MET, MAPK или HER2), встречающаяся с частотой 5–12%, может развиваться как совместно, так и независимо от статуса мутации T790M [17]. В более поздних работах указывалась 20% частота встречаемости усиления активности гена MET, лежащего в основе

приобретенной резистентности к ИТК [61, 62]. По данным G.Scagliotti и соавт. при EGFR-мутированном НМРЛ тирозинкиназный рецептор MET экспрессируется с частотой от 25 до 75% случаев и представляет механизм приобретенной резистентности к EGFR-ингибиторам [37]. Гетеродимеризация MET с ErbB3 приводит к активации сигнального пути PIK3/AKT, что, в свою очередь, стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [17]. Активация сигнального пути рецептора IGF-1 и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона KDM5A обуславливает обратимую резистентность к ИТК, что было определено S.Sharma и соавт. у ограниченной субпопуляции больных с EGFR-позитивным НМРЛ [56].

HER2-гиперэкспрессия и HER2-амплификация обнаруживаются в пределах 17% опухолевых биоптатов пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, у которых развилась резистентность к ИТК [7, 41]. Однако в общей популяции при раке легкого M.Kris и соавт. отмечают более редкую частоту встречаемости HER2-мутаций в качестве онкогенных драйверов, не превышающую 3% [42]. В противоположность раку молочной железы и раку желудка HER2-гиперэкспрессия при НМРЛ не всегда соотносится с HER2-амплификацией, в то время как амплификации и HER2-мутации в целом не являются взаимоисключающими [43]. Механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае MET-амплификации, за счет активации других сигнальных путей [55].

Одним из вариантов развития резистентности к ИТК остается запуск нижележащих сигнальных каскадов, поддерживающих пролиферацию клеток (RAS-RAF-MEK-ERK) [17]. Мутация BRAF, встречающаяся с частотой около 1–2%, способна активировать данный путь и служить причиной вторичной резистентности [17, 57]. Возникновение мутации в нижележащих сигнальных путях поддерживает пролиферативный потенциал клетки даже при заблокированном и неактивном рецепторе [17]. Амплификация MAPK1 впервые была идентифицирована D.Egan и соавт. в опухоли больного с приобретенной резистентностью к эрлотинибу [54]. Активированный сигнальный каскад PIK3-AKT-mTOR, возникающий вследствие мутации PIK3CA, также ответственен за формирование вторичной резистентности [17, 57].

Среди редких механизмов приобретенной резистентности встречается активация сигнальных путей через рецепторы FGFR1, 2, 3, AXL, NF-κB [57–60]. Одним из важных регуляторов транскрипции генов, регулирующих клеточную пролиферацию и рост опухолевых клеток, является активация сигнального пути через рецептор NF-κB, которая ведет к формированию устойчивости к ИТК EGFR [60]. Не менее важную роль в канцерогенезе имеет рецептор тирозинкиназы AXL, который ответственен за пролиферацию, миграцию и инвазию. Активация AXL-сигнального пути осуществляется путем гиперэкспрессии AXL или за счет его лиганда GAS6. Была обнаружена корреляция между экспрессией AXL и виментином, маркером эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) на клеточных линиях НМРЛ, резистентных к ИТК EGFR. В одном из исследований в 20% образцов опухолевой ткани пациентов, резистентных к ИТК, обнаружены активация AXL, GAS6 и виментина [58, 59].

Не менее интересным представляется феномен ЭМТ, заключающийся в фенотипическом изменении клеток, которое сопровождается потерей эпителиальных маркеров и приростом мезенхимальных маркеров [63]. Данная трансформация встречается редко, не более чем в 1–2% случаев [17, 58, 83]. В ряде работ было продемонстрировано то, что ЭМТ приводит к повышенной подвижности, инвазии и резистентности *in vitro* к ИТК EGFR [64–66]. J.Vuonato и соавт. показали эффективность применения ингибиторов ERK1/2 с целью предупреждения ЭМТ в опухолевых клетках и повышения их чувствительности к ИТК EGFR [67]. Ингибирование MEK1/2 (MAPKK1/2) приводило к повышению и сохранению в клетках НМРЛ эпителиального фенотипа, несмотря на экзогенную стимуляцию фактором роста опухоли [67].

Понимание механизмов резистентности к ИТК важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии НМРЛ [24]. Перспективы лечебных стратегий пациентов НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК, не связан-

ной с мутацией T790M и трансформацией фенотипа опухоли, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме.

Задача преодоления резистентности к ИТК перед клиницистами стоит давно, и способы ее решения с исторических позиций представляют сложные пути от комбинированного применения ИТК и химиотерапии до создания новых противоопухолевых агентов. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы IMPRESS, в котором сравнивались результаты применения только химиотерапии и химиотерапии в сочетании с ИТК EGFR после прогрессирования НМРЛ на терапии ИТК EGFR, было продемонстрировано отсутствие преимуществ комбинации гефитиниба с химиотерапией по сравнению только с химиотерапией в общей популяции [68]. При оценке показателя общей выживаемости (ОВ) в зависимости от статуса мутации T790M сделан вывод о том, что продолжение терапии ИТК совместно с химиотерапией нецелесообразно [68]. Более ранние исследования одновременной комбинированной терапии также показали отсутствие улучшения опухолевого ответа и выживаемости [69–72]. Высказывались предположения об антагонистичном действии указанных агентов, в основе которых лежало объяснение, связанное с блокадой разных фаз клеточного цикла. ИТК EGFR вызывают арест в фазе G1 (пресинтетическая фаза) клеточного цикла, уменьшая тем самым пролиферативную активность опухолевых клеток и пул субстрата, который должен перейти в следующую фазу S₀, лишая тем самым препараты платины точки приложения и обуславливая снижение эффективности химиотерапии. Однополярность данной теории не применима к сложным механизмам динамичной поликлональности опухоли и ее метастатических очагов. Тем не менее следует акцентировать внимание на том, что в качестве комбинаторного партнера цитостатика для препаратов платины во многих исследованиях применялся пеметрексед как наиболее эффективный химиотерапевтический агент. Его эффективность связана с более низким уровнем экспрессии тимидилатсинтетазы в EGFR+ опухолях по сравнению с «диким» типом аденокарциномы [75, 76]. Именно эта особенность делает оправданным назначение пеметрекседа опцией выбора при опухолевой прогрессии на фоне ИТК EGFR, не связанной с мутацией T790M.

Несмотря на разнообразие генетических основ развития приобретенной резистентности к ИТК EGFR, исследования последних 10 лет выявили обратимый эпигенетический механизм лекарственной устойчивости. У некоторых больных НМРЛ повторное назначение ИТК EGFR, отмененных вследствие развившейся приобретенной резистентности, спустя определенный период времени может вновь оказаться эффективным. Кроме того, существует небольшая доля устойчивых к ИТК EGFR опухолей, в которых отсутствуют какие-либо известные генетические повреждения. Ряд исследователей делают вывод о том, что опухолевой популяции клеток присущи не только генетическая, но и эпигенетическая гетерогенность [73, 74].

Факт того, что все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ИТК I поколения, демонстрируют прогрессирование заболевания, предопределил идею создания селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB II поколения, блокирующего передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Необратимое ингибирование мутированного рецептора и широкий спектр активности, включающий способность ИТК II поколения афатиниба блокировать HER2, а также, возможно, неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы позволяли предполагать улучшение результатов лечения, большую эффективность за счет усиления ингибирования сигнальных путей EGFR и более длительное сохранение эффекта по сравнению с ИТК I поколения у больных EGFR-мутированным НМРЛ [25, 26]. Кроме того, в ряде работ указывалось на вовлечение рецепторов ErbB2 и ErbB3 в формирование приобретенной резистентности к I поколению ИТК, сигнальные пути которых ингибируются афатинибом [18–20].

Несколько преclinical исследований демонстрировало эффективность афатиниба при наличии мутации T790M [27, 25], что явилось основанием для проведения исследования LUX-Lung 1: применение афатиниба при прогрессировании аденокарциномы легкого после 1 или 2-й линии химиотерапии и спустя 12 нед и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом. Оказалось, что добавление афатиниба к симптоматическому лечению не улучшило ОВ, а значительно повысило показатель выживаемости без прогрессирования – ВВП (относительный риск – ОР 0,38) и на 2 мес увеличило медиану ВВП [29]. В дальнейшем стартовало еще одно исследование, посвященное изучению эффективности и токсичности афатиниба при НМРЛ с мутациями EGFR, или в качестве 1-й линии, или после 1-й линии химиотерапии (LUX-Lung 2) [30]. В данной работе отмечены более длительные ремиссии и стабилизации у больных, получавших ИТК, в отличие от пациентов, которым применялась химиотерапия. После того как процесс начинал прогрессировать, у них наблюдался положительный ответ на терапию тем же или другим препаратом, что указывало на сохраняющуюся зависимость от мутации EGFR [30]. Именно поэтому идея применения афатиниба после гефитиниба или эрлотиниба на протяжении длительного времени представляла научно-практический интерес. В исследовании II фазы LUX lung 4 (I/II фаза – афатиниб при НМРЛ после прогрессирования на ИТК) афатиниб применяли у пациентов японской популяции, заболевание которых прогрессировало спустя 12 нед и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом или их комбинацией. В ходе работы оценили результаты 61 больного. У 5 (8,2%) пациентов был достигнут подтвержденный общий эффект (частичный ответ) и у 35 (57,4%) – стабилизация процесса по крайней мере на 6 нед. Клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) составила 65,6% случаев и была отмечена у 40 больных. Большинство эффектов возникло в течение 8 нед терапии афатинибом. В среднем ответ на лечение был получен на 24,4 нед. Показано, что с приемом афатиниба связано уменьшение таргетных опухолевых очагов у 79% больных, а у 16% – более чем на 30%. Однако уменьшение размеров очагов продолжалось не более 4 нед у 4 из 9 пациентов. Медиана ВВП – 4,4 мес. Медиана ОВ – 19 мес [28].

С целью оценки преимущества продолжения терапии ИТК EGFR после прогрессирования заболевания было инициировано проспективное исследование III фазы LUX-Lung 5, которое состояло из 2 частей. В часть А вошли пациенты, получившие одну линию химиотерапии и более и имевшие прогрессирование заболевания после 12 нед и более успешного получения эрлотиниба/гефитиниба. Все пациенты данной группы исследования получали афатиниб в монорегиме (50 мг ежедневно). В части В проводилось сравнение между афатинибом и паклитакселом против химиопрепарата в монорегиме у больных с прогрессированием заболевания спустя 12 нед и более успешной терапии афатинибом в качестве 3-й и более линии химиотерапии. Выбор паклитаксела для комбинации с афатинибом был основан на данных доклинических исследований [31]. В связи с отсутствием прогностического маркера, свидетельствующего о клинической эффективности афатиниба в 3-й и более линии терапии, основным критерием для участия в исследовании стала длительность монотерапии афатинибом 12 нед и более, которая позволяла бы контролировать заболевание. Все больные, вошедшие в исследование LUX-Lung 5, имели IIIb или IV стадию НМРЛ с прогрессированием заболевания после 1-й линии химиотерапии и более (с включением платины и пеметрекседа) и эрлотиниба/гефитиниба после 12 нед лечения и более [31]. Помимо этого пациенты должны были получать афатиниб в монорегиме с клиническим эффектом, продолжающимся 12 нед и более (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания), с последующим прогрессированием болезни. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, 1-я из которых получала афатиниб (40 мг один раз в день ежедневно) и паклитаксел (80 мг/м² внутривенно капельно еженедельно), а 2-я – выбранный на усмотрение исследователя химиопрепарат в монорегиме. При рандомизации учитывались про-

должительность терапии gefитинибом/афатинибом (6 мес и более или 6 мес и менее) и пол пациента. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основным критерием эффективности были показатели ВВП, частоты объективного ответа (ЧОО), ОВ и токсичность. Получили афатиниб в монорежиме (часть А) 1154 пациента, 202 из них с клиническим эффектом, продолжавшимся не менее 12 нед, были рандомизированы в часть В исследования (134 получали афатиниб + паклитаксел и 68 – химиотерапию в монорежиме). По результатам данного анализа медиана ВВП в группе больных, применявших афатиниб с паклитаксолом, была значительно выше, чем в группе находившихся только на химиотерапии (5,6 и 2,8 мес соответственно; ОР 0,60; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,85; $p=0,003$). В зависимости от того, какой препарат получали пациенты из 2-й группы (паклитаксел, пеметрексед или другой цитотоксический препарат), медиана ВВП составила 3,8 ($n=21$), 2,9 ($n=16$) и 2,1 ($n=23$) мес соответственно. Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших афатиниб с паклитаксолом (32,1 и 13,2% соответственно; ОР 3,41; 95% ДИ 1,41–6,79; $p=0,005$). Разницы в показателе ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было (12,2 и 12,2 мес соответственно, ОР 1,00; 95% ДИ 0,70–1,43; $p=0,994$). Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей афатиниб с паклитаксолом, составила 133 дня, тогда как в контрольной группе – 51 день. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени чаще встречались в группе получавших 2 препарата (48,5 и 30% соответственно). Из НЯ в 1-й группе чаще всего наблюдались диарея (53,8%), алопеция (32,6%), астения (27,3%), снижение аппетита (22%) и кожная сыпь (20,5%). Частота встречаемости периферической нейропатии между группами больных, получавших 2 препарата и 1 препарат, составила 9,1 и 8,3% соответственно. Профиль безопасности препаратов соотносился с изученным ранее. Авторы исследования сделали вывод о том, что комбинация афатиниба с паклитаксолом по сравнению с химиотерапией в монорежиме увеличивает показатели ВВП и ЧОО у больных с развившейся резистентностью на терапии эрлотинибом/гефитинибом и прогрессированием заболевания на афатинибе после зарегистрированного ранее клинического эффекта [34].

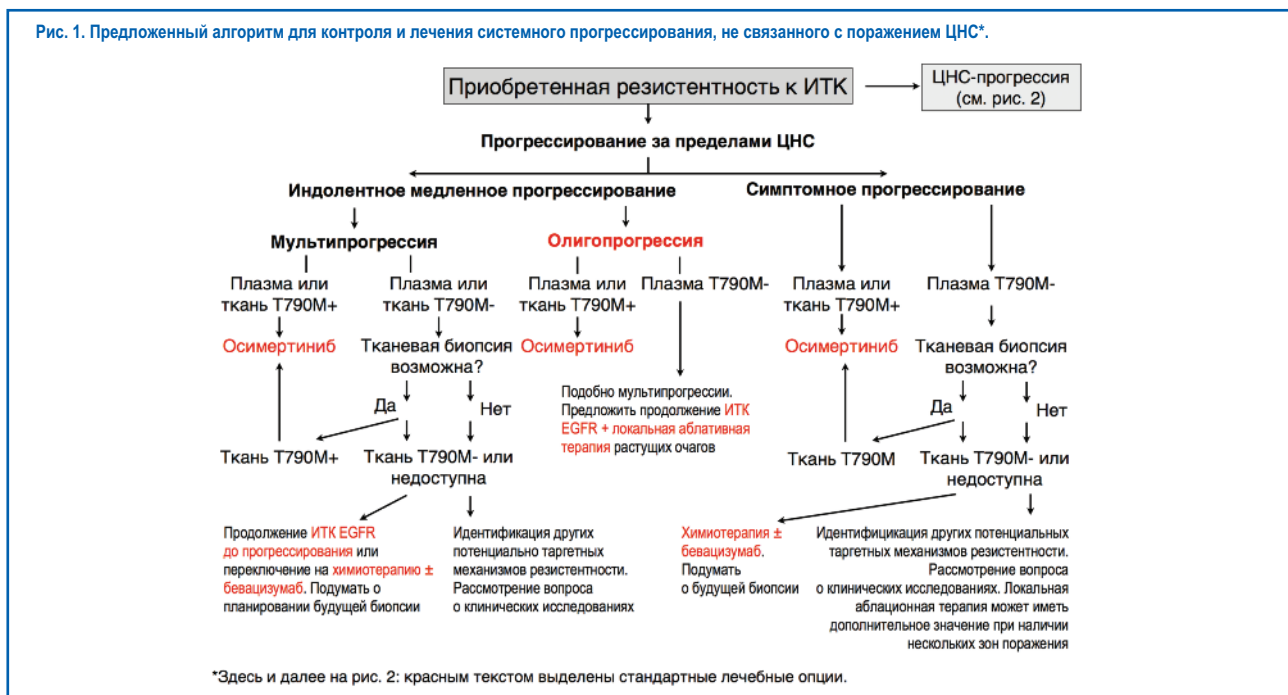
Что касается монотерапии афатинибом, то он показал скромную активность у пациентов с приобретенной резистентностью к обратимым ИТК I поколения [28, 32, 33]. Результаты более поздней работы, проведенной S.Wu и соавт., свидетельствуют о том, что появление приобретенной резистентности, связанной с мутацией T790M, распространено как у больных, получавших лечение афатинибом, так и у пациентов, лечившихся эрлотинибом или gefитинибом [35]. В этом аспекте достаточно интересным представляется многоцентровое одногрупповое исследование II фазы, посвященное изучению комбинации афатиниба и бевацизумаба после формирования приобретенной резистентности к ИТК при EGFR-мутированном НМРЛ [36]. На этапе преклинических работ было предположено, что добавление бевацизумаба к ИТК может способствовать преодолению приобретенной резистентности, и бевацизумаб продемонстрировал синергистические эффекты с афатинибом в ИТК-резистентных ксенографтных моделях. В упомянутое исследование [36] были включены пациенты с EGFR-мутированным НМРЛ после развития приобретенной резистентности на любой линии, с ECOG 0–2. Выполнялась рениопсия с целью выяснения статуса T790M после развития приобретенной резистентности. Афатиниб назначался в дозе 30 мг и бевацизумаб – из расчета 15 мг/кг один раз в 3 нед до прогрессирования. В интервал с октября 2014 по сентябрь 2016 г. были включены 33 подходящих пациента. Медиана возраста составила 66 лет (48–86 лет). Никогда не курили 22 (67%) участника исследования. Из 33 включенных больных – 21 (64%) женщина. Среди мутационных подтипов встречались у 20 (61%) Del19, 12 (36%) – L858R и 1 (3%) – L861Q; T790M была обнаружена у 14 (42%) больных. Среднее количество режимов составило 4 (диапазон 1–10). В качестве 1-й линии из ИТК у 20 человек применялся gefити-

ниб (61%), эрлотиниб у 10 (30%) и 3 (9%) – афатиниб. У 6 пациентов был получен частичный ответ и 23 – стабилизация, ЧОО – 18,2% (95% ДИ 7,0–35,5%) и частота контроля над болезнью 87,9% (95% ДИ 71,8–96,6%). Медиана ВВП 5,9 мес (95% ДИ 3,5–8,8) и медиана ОВ не была достигнута. Медиана ЧОО и ВВП при мутации T790M, в отличие от отсутствия данной мутации, была 14,3% против 21,2% ($p=0,6189$) и 6,2 мес против 5,2 мес ($p=0,8619$) соответственно. Медиана ЧОО и ВВП при Del19 была 20%, тогда как при L858R составляла 8,3% ($p=0,3789$) и 5,9 мес против 5,1 мес ($p=0,8996$) соответственно. Дозировка афатиниба была редуцирована до 20 мг у 15 (45%) пациентов и увеличена до 40 мг у 2 (6%).

Среднее число введений бевацизумаба составляло 6 циклов (диапазон 1–14). Препарат был отменен у 5 (15%) больных. Из НЯ 3-й степени наблюдались: сыпь (3%), паронихии (24%), микозиты (6%), диарея (3%), печеночная дисфункция (3%), гипертензия (39%), протеинурия (15%). В данном исследовании не наблюдалось лекарственно-индуцированных смертей, интерстициальных заболеваний легких, бевацизумабассоциированных серьезных осложнений. Авторы этой работы сделали вывод о том, что комбинация афатиниба и бевацизумаба демонстрирует эффективность и безопасность после формирования приобретенной резистентности к ИТК и может служить терапевтической опцией как при наличии мутации T790M, так и у пациентов с T790M-негативными опухолями [36]. В похожем исследовании Ib фазы [39] комбинация афатиниба и цетуксимаба продемонстрировала клиническую активность и управляемый профиль токсичности при EGFR-мутированном раке легкого с приобретенной устойчивостью к gefитинибу или эрлотинибу как с мутацией T790M, так и без нее, что послужило основанием для дальнейшего изучения указанных комбинаторных партнеров [39]. Кроме того, L.Horn и соавт. в небольшом исследовании Ib фазы показали, что последовательная EGFR-блокада афатинибом, а затем комбинацией афатиниба и цетуксимаба обеспечивает приемлемый профиль безопасности, является эффективной, обеспечивая ответы и контроль над болезнью у пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ с приобретенной резистентностью к эрлотинибу/гефитинибу [40]. Несмотря на низкую ЧОО, последовательное использование указанной комбинации было связано с медианой ВВП 2,7 мес после прогрессирования на афатинибе [40]. Однако Y.Janjigian и соавт. продемонстрированы более оптимистичные результаты совместного применения афатиниба и цетуксимаба, которое обеспечивало ЧОО 25% и медиану ВВП 4,6 мес у пациентов с EGFR-резистентным T790M-негативным НМРЛ [45]. В основы данных исследований легла работа L.Regales и соавт., показавшая *in vitro* и *in vivo* драматический результат [38]. Однако высокая частота токсичности и характер НЯ описанной комбинации ограничили ее внедрение в клиническую практику [39, 40]. Идея использования комбинаторных таргетных партнеров становится актуальной в контексте отсрочки приобретенной резистентности и получение продолжение в 2 небольших исследованиях II фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации эрлотиниба и бевацизумаба [46, 47].

Преодоление приобретенной резистентности к ИТК, не связанной с мутацией T790M, остается сложной задачей. В настоящее время принципиальной терапевтической опцией для пациентов с T790M-негативным заболеванием после ИТК EGFR I и II поколений по-прежнему сохраняются платиновые дуплеты [48]. Другие опции представлены в рамках клинических исследований и включают иммуноонкологические препараты (ниволумаб) и комбинации новых таргетных агентов (осимертиниб + МЕТ-ингибитор или MEK1/2-ингибитор) [49]. Более очевидным и логичным представляется использование таргетной терапии при выявлении определенного молекулярно-генетического нарушения, не связанного с мутацией T790M и обуславливающего приобретенную резистентность к анти-EGFR-препаратам при НМРЛ. Показательным примером в данном случае служит однорукавное открытое исследование II фазы, включавшее 24 пациентов с EGFR-мутированным неплоскоклеточным раком легкого IV стадии, у которых выявлена HER2-гиперэкспрессия после прогрессии на монотерапии ИТК EGFR, получавших

Рис. 1. Предложенный алгоритм для контроля и лечения системного прогрессирования, не связанного с поражением ЦНС*

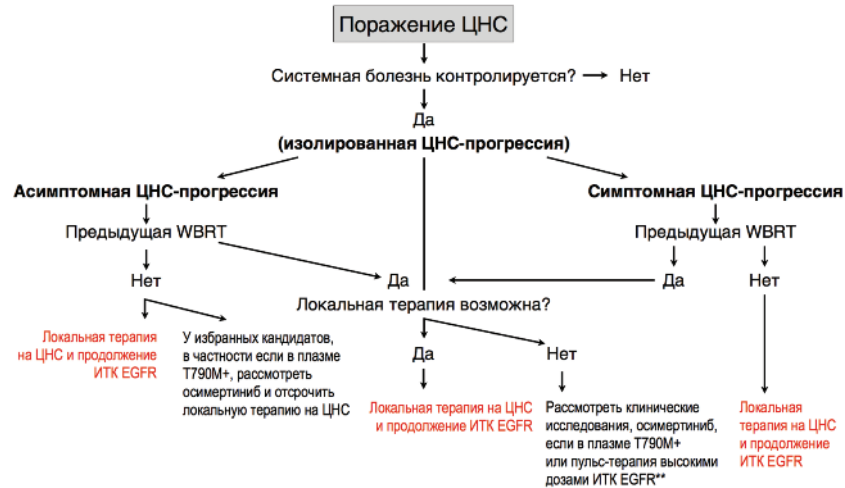


любую выгоду от HER2-антитела трастузумаб (2 мг/кг еженедельно, после нагрузочной дозировки 4 мг/кг) в комбинации с паклитакселом 60 мг/м² [44]. В указанной работе продемонстрирована хорошая переносимость данной схемы лечения и отмечено то, что трастузумаб в сочетании с паклитакселом индуцировал прочные опухолевые ответы у значительной части пациентов. Контроль заболевания на протяжении 6 нед был достигнут за счет ЧОО в 46 и 63% случаев. Данное наблюдение означало позитивную корреляцию между уровнем ответа/уровнем контроля над болезнью и уровнем HER2-экспрессии, а также числом копий гена HER2. Медиана выживаемости в группе лечения была 3 года. Однако представленный режим имеет ограниченную активность в отношении метастазов в головной мозг при изолированной мозговой прогрессии с экстрацеребральной стабилизацией или частичным ответом, наблюдавшимся в 21% случаев. Экстрацеребральные ответы встречались в 58% случаев [44].

Для больных с T790M-негативными опухолями стандартным подходом является назначение химиотерапии с использованием платиновых дуплетов (рис. 1). Однако необходимо помнить о том, что приобретенная резистентность может обуславливать разные виды прогрессии заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов, кинетики опухолевого роста и количества прогрессирующих метастазов [86]. Поэтому сам факт прогрессирования не всегда приводит к необходимости изменения лечебной стратегии. Как правило, в клинической практике прогрессирование на ИТК EGFR может носить различный характер: системная или многоочаговая прогрессия, олигопрогрессия (3 или менее прогрессирующих очага) и изолированная прогрессия в центральной нервной системе (ЦНС) [86]. Однако стоит отметить и то, что нередко встречается медленная системная прогрессия, не сопровождающаяся клинически значимыми симптомами. Данные ретроспективных исследований демонстрируют, что большинство пациентов (около 60–70%) обычно имеют системную прогрессию, среди них, как правило, истинное метастатическое поражение наблюдается у 50% больных [87–91]. Некоторые пациенты попадают в группу олигопрогрессирования (около 20–50%) [87, 89, 90] и порядка 15% – в категорию изолированного метастатического поражения ЦНС [92, 93]. Примечательно то, что характер опухолевой прогрессии влияет на прогноз [87, 89], и поэтому данный аспект должен учитываться при выборе терапии пациентам с резистентностью, обуславливающей прогрессирование заболевания. Необходимо помнить, что досрочная отмена препаратов ИТК чревата возникновением эффекта вспышки – бурным

прогрессированием процесса. G.Riely и соавт. было показано, что эффект вспышки не ассоциирован с наличием или отсутствием мутации T790M, объективным статусом, полом и статусом курения [94]. К факторам, ассоциированным с таким эффектом, относятся более короткий период до прогрессирования на первичном ИТК и наличие метастазирования в головной мозг и легкие [94]. При отмене ИТК в случаях бессимптомного прогрессирования наблюдали стремительное прогрессирование НМРЛ, в то же время после возобновления терапии ИТК отмечали частичный ответ опухоли [94]. Поэтому ведущие онкологические общества рекомендуют продолжить ИТК и отсрочить инициацию нового системного лечения при наличии индолентной системной прогрессии (см. рис. 1). Ярким примером адекватности подобного подхода служат результаты исследования ASPIRATION, в котором пациенты с бессимптомным прогрессированием на фоне ИТК имели прирост медианы времени до последующего прогрессирования более 3 мес (14,1 мес против 11 мес) [95]. В этом открытом одногрупповом исследовании II фазы [95], ставшим первым проспективным исследованием по оценке эффективности продолжения применения эрлотиниба после прогрессирования по критериям RECIST у пациентов с НМРЛ и подтвержденной мутацией в гене EGFR, ранее не получавших химиотерапию, оценивали 2 вида прогрессирования: прогрессирование заболевания по критериям RECIST и прогрессирование заболевания по оценке лечащего врача [96, 97]. В данной работе 54% больных считались кандидатами на продолжение применения эрлотиниба в качестве 1-й линии после экстракраниального прогрессирования по RECIST, что давало возможность отодвинуть терапию спасения в среднем на 3,1 мес [95]. В другом исследовании отмечено: до 20% пациентов являются кандидатами для продолжения использования эрлотиниба после прогрессии, что обеспечивало интервал до начала новой системной терапии более 12 мес [90]. Больные с длительным временем от лучшего общего ответа до рецидива, наличием медленно прогрессирующего заболевания и прогрессирования без экстраторакальных метастазов – лучшие претенденты для ранее описанного подхода [90, 95]. В небольшом исследовании K.Magnuma и соавт. оценили результаты лечения пациентов с распространенным и рецидивирующим НМРЛ после прогрессирования на gefitinibe [100]. Ретроспективный анализ результатов 60 больных, достигших контроля над заболеванием в ходе терапии gefitinibe и столкнувшихся с прогрессированием, продемонстрировал увеличение ОВ у пациентов, продолживших терапию gefitinibe (n=36), по сравнению с теми, кто перешел на другую терапию

Рис. 2. Предложенный алгоритм для контроля и лечения системного прогрессирования с изолированным поражением ЦНС.



Примечание. WBRT (Whole Brain Radiation Therapy) – лучевая терапия всего головного мозга;
**данное лечение не зарегистрировано в Российской Федерации.

(n=24) [100]. Аналогичные данные о влиянии ранее описанной тактики лечения на показатели ОВ больных EGFR-мутированным НМРЛ получены в российском исследовании [101]. Медиана ВВП в общей популяции (n=70) составила 14 мес. В группе пациентов, продолжавших терапию ИТК до субъективного (клинического) ухудшения (n=45), медиана ОВ была равна 893 дням (29,7 мес), тогда как в группе больных, продолжавших лечение указанной группой препаратов до объективного прогрессирования (n=25), медиана ОВ составила 426 дней (14,2 мес) [101]. Немалое количество исследователей демонстрирует выигрыш в выживаемости при продолжении терапии ИТК EGFR до прогрессирования [87, 88, 95, 98], но, по мнению D. Westover и соавт., это, скорее всего, является результатом селективного отбора [99]. Продолжение ИТК EGFR до бессимптомного прогрессирования по критериям RECIST может быть альтернативой 2-й линии платиносодержащей химиотерапии у пациентов с T790M-негативными опухолями (см. рис. 1) [99].

У больных с прогрессированием в виде ограниченного количества очагов метастатического поражения использование локальных аблативных методов лечения (радиотерапия или хирургия) на данные области при продолжении ИТК EGFR является другой альтернативной лечебной опцией (см. рис. 1) [99], основанной на предположении о постоянной пользе ИТК в зонах непрогрессирующего поражения [102–104]. В работе A. Weickhardt и соавт. было показано, что продолженная терапия ИТК после прогрессирования совместно с локальным лечением дает преимущество в ВВП +6,2 мес [102]. По данным других исследователей, указанный подход увеличил системный контроль заболевания более чем на 10 мес в хорошо отобранных группах пациентов с олигопрогрессированием опухолевого процесса, не связанным с поражением ЦНС [103, 104].

Лечение прогрессирования болезни, связанного с метастатическим поражением головного мозга, является сложным и требует учета наличия или отсутствия неврологических симптомов, степени вовлеченности ЦНС, предшествующей радиотерапии на указанную область и статуса системного заболевания (контролируемые или неконтролируемые симптомы); рис. 2 [99]. В случаях изолированного поражения ЦНС использование локальных аблативных методов лечения, таких как стереотаксическая радиохирургия, считается стандартным подходом. ИТК EGFR могут

быть продолжены после завершения местной терапии [105, 106]. Имеется несколько исследований, демонстрирующих, что при таком подходе экстракраниальное прогрессирование задерживается в среднем на срок от 6 до 10 мес в этой группе пациентов [92, 93, 102]. Однако в некоторых отдельных сообщениях и малых сериях случаев продемонстрированы ответы со стороны метастатических очагов ЦНС у пациентов с прогрессирующими метастазами в головном мозге или лептоменингеальными симптомами при использовании стандартных доз ИТК EGFR [107–109]. Данный подход не был изучен в клинических исследованиях и на сегодняшний день остается экспериментальным [99].

Таким образом, при появлении метастатического очага в головном мозге или увеличении лишь одного очага другой локализации (олигопрогрессия) целесообразно продолжение приема ИТК EGFR с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией) или в сочетании с хирургическим удалением солитарного очага.

Информация о новых препаратах и современных лечебных опциях для преодоления приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, непрерывно обновляется и представляет собой интересный научный пласт, который позволит расширить горизонты эффективных возможностей для решения этой сложной задачи. Ежегодно появляются новые работы, свидетельствующие о существовании ранее не описанных мутаций [50], комбинаций когда-то изученных генетических нарушений, лежащих в основе формирования резистентности к таргетной терапии НМРЛ. Несмотря на это, преодоление приобретенной резистентности к ИТК остается большой клинической проблемой [54], и во многих случаях при кажущейся ясности механизмов ее развития, возможности в рутинной практике весьма ограничены. Вероятно, предстоит решить еще много вопросов, касающихся поиска новых мутаций, иммунных предикторов, влияния опухолевого микроокружения, гетерогенности первичной опухоли и ее метастазов, а также взаимодействия всех перечисленных факторов, совершенствования и валидации диагностических панелей.

Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся результатах исследований и умения грамотно использовать описанные опции в рутинной клинической практике.

Литература/References

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 1229–39.
2. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.

3. Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
4. Inoue A et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–6.
5. Rosell R et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 958–67.
6. Yonesaka K, Kudo K, Nishida S et al. The pan-HER family tyrosine kinase inhibitor afatinib overcomes HER3 ligand heregulin-mediated resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 33602–11.
7. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
8. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43.
9. 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.
10. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
11. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23 (133): 356–66.
12. 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.
13. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS 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: 1616–22.
14. Sun JM, Abn MJ, Choi YL et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82 (2): 294–8.
15. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 19–24.
16. Li W, Ren S, Li J et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 295–300.
17. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3 (75): 75ra26–75ra26.
18. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54–9.
19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
20. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2010; 11: 121–8.
21. 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.
22. Kobayashi S et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–92.
23. 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.
24. Сакаева ДД, Гордиев МГ. Основные механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. *Фарматека*. 2017; 8 (341): 59–65. / Sakaeva D.D., Gordiev M.G. Osnovnye mekhanizmy rezistentnosti k ingibitoram tirozinkinazy EGFR. *Farmateka*. 2017; 8 (341): 59–65. [in Russian]
25. Solca F, Dabl G, Zoepfel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; irreversible 343: 342–50.
26. Helmut Modjtabedi et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 505–21.
27. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27: 4702–11.
28. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31 (27): 3335–41.
29. Miller VA. Phase IIb/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2) + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsccl failing 1–2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1) [abstract LBA1]. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8).
30. Yang JC, Shih JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539–48.
31. Solca F, Baum A, Himmelsbach F et al. Efficacy of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with cytotoxic agents. *Eur J Cancer Suppl* 2006; 4: 172.
32. Miller VA, Hirsch V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–38.
33. Schuler M, Yang JC, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2015; 27: 417–23.
34. Schuler M, Yang J, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016. 27 (3): 417–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv597
35. Wu SG, Liu YN, Tsai MF et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.7189
36. Akito Hata et al. Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Multi-center single arm phase II trial (ABC-study). *ASCO* 2017.
37. Scagliotti G et al. A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. *ASCO* 2017.
38. Regales L et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest* 2009, 119: 3000–10.
39. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJM et al. Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Lung Cancer with and without T790M Mutations. *Cancer Dis* 4 (9); 1–10. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326
40. Horn L et al. Continued afatinib (A) with the Addition of Cetuximab (C) After Progression on Afatinib in Patients with Acquired Resistance (AR) to Gefitinib (G) or Erlotinib (E). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (Suppl).
41. Altavilla GA et al. Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistance to EGFR-TKIs. *J Clin Oncol* 2013 (Suppl).
42. Kris GM et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311 (19): 1998–2006.
43. Li BT et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (3): 414–9.
44. De Langen A et al. Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. *ASCO* 2017.
45. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Dis* 2014; 4 (9): 1036–45.
46. Rosell R, Dafni U, Felip E et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, Phase II trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5 (5): 435–44.

Эральфон®
эпоэтин альфа

Эра новой жизни!

47. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR-mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, Phase II study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1236–44.
48. Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future oncology*. Review. www.futuremedicine.com/doi/suppl/10/2217/fon-2017-0636
49. Corallo S, Argento E, Strippoli A et al. Treatment options for EGFR T790M-negative EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 2017; 12: 153–61.
50. Pang-Dian Fan et al. YES1 amplification as a mechanism of acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) identified by a transposon mutagenesis screen and clinical genomic testing. *ASCO* 2017.
51. Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res* 2013; p. 226–37.
52. Yang JC, Abn MJ, Kim DW et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study Phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017; 35 (12): 1288–96.
53. Lovly CM. *ASCO Educational Book* 2015: e165–173.
54. Ercan D, Xu C, Yanagita M et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Dis* 2012; 2: 934–47.
55. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Dis* 2012; 2: 922–33.
56. Sharma SV, Lee DY, Li B et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69–80.
57. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006; 116: 2695–706.
58. Zang Z, Lee JC, Lin L et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 852–60.
59. Byers LA, Diao L, Wang J et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 279–90.
60. Bivona TG, Heironymus H, Parker J et al. FAS and NF-κB signaling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 2011; 471: 523–8.
61. Xu L, Kikuchi E, Xu C et al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. *Cancer Res* 2012; 72 (13): 3302–11.
62. Cben G, Noor A, Kronenberger P et al. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small-cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS* 2013; 8 (3): e59708.
63. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442–54.
64. Thomson S, Buck E, Petti F et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res* 2005; 65: 9455–62.
65. Rbo JK, Choi YJ, Lee JK et al. Epithelial to mesenchymal transition derived from repeated exposure to gefitinib determines the sensitivity to EGFR inhibitors in A549, a non-small-cell lung carcinoma cell line. *Lung Cancer* 2009; 63: 210–26.
66. Suda K, Tomizawa K, Fujii M et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1152–61.
67. Buonato JM, Lazzara MJ. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res* 2014; 74: 309–19.
68. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 990–8.
69. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a Phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5892–5.



Препарат
рекомбинантного
эритропоэтина
человека

Реклама

**Средство для профилактики
и лечения анемии:**

• Онкология • Гематология

Регистрационный номер:
ЛСР-006663/08 от 15.08.2008 г.;
ЛСР-008793/10 от 26.08.2010 г.;
ЛСР-000971/10 от 15.02.2010 г.

Отпускается по рецепту врача.
Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией.



70. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 777–84.
71. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785–94.
72. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1545–52.
73. Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 336–42.
74. Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell* 2011; 146: 633–44.
75. Giovanetti E, Lemos C, Tèkle C et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an EGFR TKI, with multitargeted antifolate pemetrexed in NSCLC cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1290–300.
76. Wu SG, Yang CH, Yu CJ et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Lung Cancer* 2011; 72: 333–43.
77. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N 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: 3327–34.
78. Mok T, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. In: *American Society of Clinical Oncology* 2017.
79. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–42.
80. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 213–22.
81. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–46.
82. Park K, Ton E, O'Byrne K et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (5): 577–89.
83. Della Corte CM, Bellevisine C, Vicidomini G et al. SMO gene amplification and activation of the bengbog pathway as novel mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (20): 4686–97.
84. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6.
85. Lee J-K, Lee J, Kim A et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (26): 3065–74.
86. Gandara DR, Li T, Lara PN et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin Lung Cancer* 2014; 15 (1): 1–6.
87. Yang J-J, Chen H-J, Yan H-H et al. Clinical models of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79 (1): 33–9.
88. Asami K, Okuma T, Hirashima T et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. *Lung Cancer* 2013; 79 (3): 276–82.
89. Yoshida T, Yob K, Nibo S et al. RECIST progression patterns during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment of advanced non-small cell lung cancer patients harboring an EGFR mutation. *Lung Cancer* 2015; 90 (3): 477–83.
90. Lo PC, Dablborg SE, Nishino M et al. Delay of treatment change after objective progression on first-line erlotinib in epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer* 2015; 121 (15): 2570–7.
91. Al-Halabi H, Sayegh K, Digamurthy SR et al. Pattern of failure analysis in metastatic EGFR-mutant lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors to identify candidates for consolidation stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (11): 1601–7.
92. Lee YJ, Choi HJ, Kim SK et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116 (5): 1336–43.
93. Shukuya T, Takahashi T, Naito T et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 457–61.
94. Riely GJ et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5150–5.
95. Park K, Yu C-J, Kim S-W 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.
96. Park K et al. Oral presentation at the European Society of Medical Oncology 2014 Congress.
97. Liu SY, Wu YL. *Lung Cancer Manag* 2015; 4: 51–3.
98. Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (11): 1722–7.
99. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann of Oncol* 29 (Suppl. 1): i10–i19 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdx703
100. Maruyama K et al. *Anticancer Res* 2009; 29: 4217–21.
101. Mouceenko B.M. и др. *Вопр. онкологии*. 2015; 61 (2): 259–64. / Moiseenko V.M. i dr. *Vopr. onkologii*. 2015; 61 (2): 259–64. [in Russian]
102. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM 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.
103. Helena AY, Sma CS, Huang J et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (3): 346–51.
104. Conforti F, Catania C, Toffalorio F et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2013; 81 (3): 440–4.
105. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v1–v27.
106. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Non small Cell Lung. *Cancer* 2017; 9. <http://www.nccn.org>
107. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro-Oncology* 2011; 13 (12): 1364–9.
108. Hata A, Kaji R, Fujita S et al. High-dose erlotinib for refractory brain metastases in a patient with relapsed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (3): 653–4.
109. Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4517–20.

Сведения об авторах

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог ГУЗ ТООД. E-mail: kev-251@yandex.ru
 Любченко Людмила Николаевна – д-р мед наук, проф., рук. лаб. клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», член группы экспертов по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, доц. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
 Гарунов Алихан Нурмагомедович – канд. мед. наук, врио глав. врача ГУЗ ТООД, врач-онколог, хирург