



Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных

А.Ф. Насретдинов^{✉1}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова²
¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Знание молекулярно-генетических особенностей прогрессии немелкоклеточной опухоли легкого в настоящее время позволяет обеспечить пациента лучшими вариантами лечения. Одним из самых известных и изученных генетических отклонений является мутация в гене *EGFR*, делающая опухоль чувствительной к терапии ингибиторами тирозинкиназ. В условиях существования сразу нескольких терапевтических опций требуются знания не только результатов клинических исследований, но и фундаментальных особенностей механизмов действия того или иного препарата. В статье представлен обзор литературы, анализирующий особенности функционирования EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), механизмы действия ингибиторов EGFR различных поколений (эрлотиниб, gefitinib, afatinib, osimertinib), обобщение и анализ основных различий между ними.

Ключевые слова: рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ, EGFR, эрлотиниб, gefitinib, afatinib, osimertinib

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А. Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных. Современная Онкология. 2022;24(3):340–344. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201813

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

The mechanism of action of different generations of EGFR-inhibitors in malignant lung tumors. Literature review and data synthesis

Ainur F. Nasretdinov^{✉1}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Irina A. Men'shikova²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Knowledge of the molecular characteristics of the progression of non-small cell lung tumors currently provides the patient with the best treatment options. One of the most well-known and studied genetic abnormalities is a mutation in the *EGFR* gene, which makes the tumor sensitive to therapy with tyrosine kinase inhibitors. In the conditions of the existence of several therapeutic options at once, it is required to know not only the results of clinical trials, but also the fundamental features of the mechanisms of action of a particular drug. The article contains a literature review, presenting the features of the functioning of EGFR (epidermal growth factor receptor), the mechanisms of action of EGFR inhibitors of different generations (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib), generalization and analysis of the main differences between them.

Keywords: lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, EGFR, erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib

For citation: Nasretdinov AF, Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin SI, Sultanbaeva NI, Men'shikova IA. The mechanism of action of different generations of EGFR-inhibitors in malignant lung tumors. Literature review and data synthesis. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):340–344. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201813

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Насретдинов Айнур Фанатович – врач-онколог амбулаторного отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД.
E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД.
E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №6 ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

[✉]Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

Обоснование

Мутации в гене *EGFR* – давно известный механизм опухолевой прогрессии при раке легкого. В Российской Федерации встречаемость этой мутации составляет примерно 18,9% у пациентов с аденокарциномой легкого [1]. В настоящее время в арсенале онкологов имеется уже 3 поколения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), используемых для лечения *EGFR*-мутированного злокачественного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). В исследованиях гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб демонстрировали частоту объективных ответов примерно 60%, а выживаемость без прогрессирования достигала 9–13 мес, появление осимертиниб позволило не только преодолеть резистентность к ингибиторам раннего поколения, но и значительно увеличить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в популяции пациентов с *EGFR*-мутированной опухолью легкого [2–4]. Как показывает практика, каждое последующее поколение лекарственных средств в чем-то превосходит предыдущее. Единственное, в чем они остаются похожи – это в блокаде рецепторов *EGFR*, на чем и основывается главный механизм противоопухолевого ответа. В статье мы разберем подробнее, что такое рецептор *EGFR*, какова его роль в канцерогенезе, и на чем основан механизм действия каждого ингибитора *EGFR*.

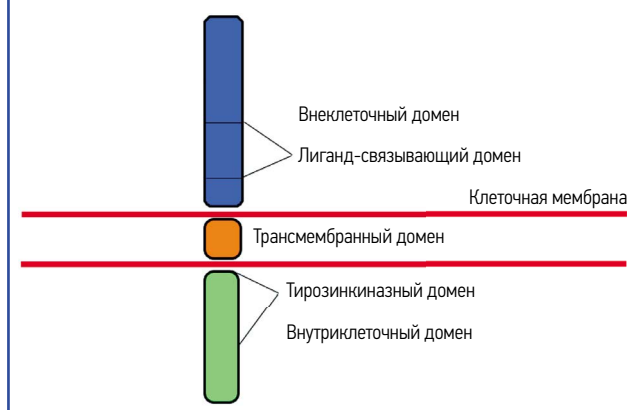
Рецептор эпидермального фактора роста

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor), или *EGFR*-рецептор, относится к семейству рецепторов тирозинкиназ ErbB, состоящему из 4 представителей: ErbB1 (*EGFR*, *HER1*), ErbB2 (*neu*, *HER2*), ErbB3 (*HER3*), ErbB4 (*HER4*) [5]. *EGFR* способен индуцировать клеточную дифференцировку и пролиферацию через активацию при взаимодействии со специфическими лигандами. В структуре рецептора *EGFR* выделяют 3 зоны: внеклеточную; лиганд-связывающую – внутриклеточную, содержащую тирозинкиназу; трансмембранную – с единственной гидрофобной якорной последовательностью, с помощью которой рецептор пересекает клеточную мембрану (рис. 1). При взаимодействии лиганд-рецептор на поверхности клетки формируются гомо- и гетеродимерные комплексы, активирующие тирозинкиназу во внутриклеточном домене, что приводит к повышению каталитической активности и запуску сигнальных путей, отвечающих за клеточный рост, синтез ДНК и экспрессию протоонкогенов. Комплекс рецептор-лиганд впоследствии подвергается эндоцитозу и лизосомальному распаду либо утилизируется в плазматической мембране – эти процессы приводят к остановке активации *EGFR*-рецептора и служат регуляторами активности клетки [6, 7].

Активация тирозинкиназы ведет к фосфорилированию тирозиновых остатков и связыванию со специфическими белками, инициирующими запуск внутриклеточных сигнальных путей:

- Ras/Raf/митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), активированная МАРК в ядре, влияет на специфические транскрипционные факторы, задействованные в клеточной пролиферации;
- фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt – этот сигнальный путь вовлечен в процессы клеточного роста, подавления апоптоза, инвазии и миграции;
- фосфолипаза C γ участвует в активации МАРК;
- STAT (signal transducers and activators of transcription pathway) – регулирующие транскрипцию сигнальные

Рис. 1. Схематическое строение рецептора *EGFR*.
Fig. 1. Schematic structure of the *EGFR* receptor.



белки – опосредованно влияют на канцерогенез благодаря тесной связи с передачей сигналов фактора роста, апоптоза и ангиогенеза; кроме того, дефективный STAT может приводить к подавлению противоопухолевого иммунитета [8];

- Src-киназа – играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, миграции, адгезии, ангиогенеза и иммунного ответа [9].

Известно 7 лигандов, способных активировать *EGFR*:

- EGF (эпидермальный фактор роста);
- TGF- α (трансформирующий фактор роста α);
- HB-EGF (гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста);
- BTC (β -целлюлин);
- AR (амфигреулин);
- EPI (эпирегулин);
- эпиген.

Некоторые из них в повышенных концентрациях обнаруживаются в злокачественных опухолях, где они участвуют в ауто- и паракринной передаче сигнала, однако онкогенный потенциал этих лигандов остается разным [10].

Интересующие нас мутации гена *EGFR* вызывают автофосфорилирование его рецептора и активацию сигнальных путей без необходимости связываться с лигандом [11]. Гиперэкспрессия рецептора в опухолевых клетках также значительно увеличивает активность киназы в отсутствие лиганда, более того, EGF-опосредованная клеточная активность, такая как подавление рецепторов, активация транскрипции генов и пролиферация клеток, теряется в результате мутации одной аминокислоты, приводящей к дефициту киназы *EGFR* [7].

Наиболее известные, так называемые классические мутации, включают делецию в экзоне 19 (ex19del) и нуклеотидную замену Т (тимин) на G (гуанин) в положении 2573 экзона 21, приводящую к аминокислотной замене лейцина на аргинин (*L858R*). Их встречаемость составляет примерно 50 и 40% случаев соответственно [12–14]. Названные мутации вызывают дестабилизацию неактивной конформации рецептора, приводя к повышению его активности и димеризации по сравнению с диким типом [12]. Эти мутации считаются предиктивными маркерами эффективности терапии с применением ингибиторов тирозинкиназ и показывают лучшие результаты лечения, нежели более редкие виды мутаций, наблюдаемые в 18–25-м экзонах (к примеру, *S768I*, *L861Q* или *G719X*) [12, 15, 16].

Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД.
E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Irina A. Men'shikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

ИТК: EGFR – 1-е поколение

Известные с 80-х годов XX в. механизмы опухолевого прогрессирования, связанные с гиперактивацией EGFR, побудили исследователей к поиску молекул-ингибиторов. Известные нам в настоящее время представители семейства ингибиторов тирозинкиназ делятся на 2 большие группы: обратимые и необратимые ИТК [7]. Обратимые ИТК, или 1-е поколение EGFR-ингибиторов, селективно связываются с внутриклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста путем присоединения к АТФ-связывающему сайту домена [17]. Сайт связывания АТФ (ATP binding site) получил свое название благодаря лиганду АТФ (аденозин-5'-трифосфат)/или нуклеозидтрифосфату АТФ, представляющему собой малую молекулу, используемую в клетке как коэнзим и играющую важную роль в процессах передачи сигналов, транскрипции и репликации ДНК и различных метаболических процессах путем гидролиза и снабжения белков химической энергией, позволяющей последним выполнять свои биологические функции [18]. Присоединение ИТК к данному сайту связывания блокирует взаимодействие с АТФ, нарушая автофосфорилирование EGFR и передачу сигнала внутри клетки (рис. 2). Этому процессу способствует снижение аффинности киназы рецептора EGFR для АТФ при классических мутациях, позволяющее ингибиторам 1-го поколения более прочно взаимодействовать с тирозинкиназным доменом [19, 20].

Прекращение передачи сигнала ведет к апоптозу опухолевой клетки и проявлению клинического противоопухолевого ответа, подтвержденного данными многих клинических исследований [21–26].

ИТК: EGFR – 2-е поколение

Так называемое 2-е поколение ингибиторов тирозинкиназ получило механизм необратимого ковалентного связывания АТФ-связывающего сайта не только EGFR, но и других представителей семейства ErbB, в том числе HER2, играющего ключевую роль в активации всего семейства ErbB (рис. 3) [27]. С биологической точки зрения это выгодно отличает представителей 2-го поколения от их предшественников, учитывая данные о гиперэкспрессии HER2 и HER3 при НМРЛ, а также о выявлении генетических аберраций в HER2, 3, 4 и в нескольких сигнальных молекулах в пределах внутриклеточных сигнальных путей ErbB, таких как KRAS, HRAS, BRAF и RAS1 [28].

Клинические исследования III фазы (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) указали на преимущества афатиниба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с мутацией *del19* [29–31]. При прямом сравнении с ингибиторами 1-го поколения в группе афатиниба отмечалась большая частота развития объективных ответов – 72,5% против 56,0% (отношение шансов – ОШ 2,121, 95% доверительный интервал – ДИ 1,32–3,40; $p=0,0018$), однако различий в выживаемости авторами не выявлено [32].

Исследования эффективности ингибиторов EGFR 2-го поколения применительно к редким мутациям в гене *EGFR* указали на противоопухолевую активность, сравнимую с эффектом гефитиниба и эрлотиниба при классических мутациях, в то время как эффективность последних молекул при редких мутациях обычно ниже [33, 34]. Одним из основных механизмов, объясняющих данный феномен, является различная аффинность между киназой и разными ИТК, таким образом, предполагается, что такое сродство выше у ингибиторов 2-го поколения за счет образования более прочных ковалентных связей [35]. Эта теория подтвердилась и в экспериментальных исследованиях путем оценки ингибирующей концентрации вещества, которая оказалась значительно ниже для ингибиторов 2-го поколения [34] и на практическом опыте применения препаратов [33, 36].

ИТК: EGFR – 3-е поколение

Несмотря на полученные модификации, ингибиторы 2-го поколения не смогли преодолеть резистентность опу-

Рис. 2. Механизм действия ИТК.

Fig. 2. Mechanism of action of tyrosine kinase inhibitors.

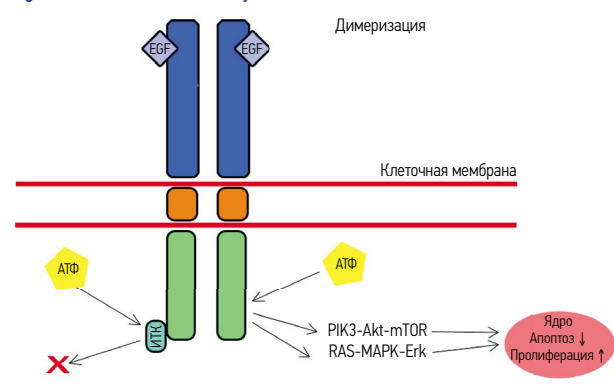
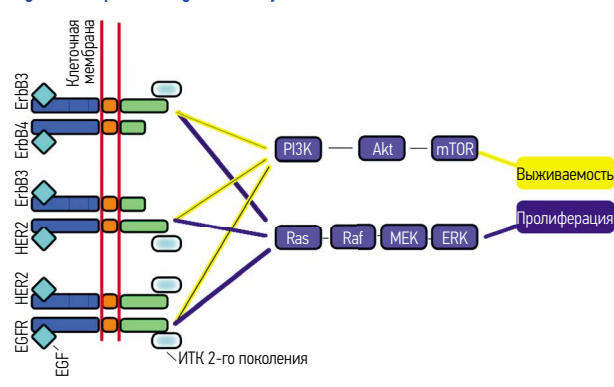


Рис. 3. Принцип работы ИТК 2-го поколения.

Fig. 3. Principle of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors.



холи, связанную с появлением *T790M*-мутации. Чтобы лучше понять механизм работы ингибиторов 3-го поколения, стоит разобрать, что представляет собой мутация *T790M*. *T790M*-мутация экзона 20 характеризуется заменой треонина на метионин в положении 790 каталитической щели тирозинкиназного домена EGFR, произошедшей в результате изменения пары оснований С на Т соответствующего гена. Это приводит к следующим последствиям:

1) к увеличению объема боковой цепи аминокислоты и, соответственно, появлению стерического «препятствия», не позволяющего занять молекуле-ингибитору соответствующую позицию в АТФ-связывающем сайте домена;

2) метиониновая группа не позволяет ингибитору на примере эрлотиниба формировать прочные водородные связи, снижая его аффинность [37].

Теория о том, что одним из основных механизмов мутации *T790M* является усиление аффинности к АТФ (а точнее, возвращение к уровню аффинности *EGFR* дикого типа) в сравнении с обратимыми ингибиторами 1-го поколения, наводила на мысли, что необратимые ингибиторы, образующие ковалентные связи, могут конкурентно выигрывать у АТФ, а следовательно, преодолевать данную резистентность [19]. Однако доступная информация из исследований в Тайвани, Японии и преимущественно азиатской популяции свидетельствует о том, что появление *T790M*-мутации в большинстве случаев все же ведет к потере эффективности ингибиторов как 1-го (49–69%), так и 2-го (43–68%) поколения [38].

Таким образом, поиск молекулы, способной преодолеть *T790M*-опосредованную резистентность, привел к открытию следующего поколения ИТК, в частности известного на сегодняшний день в качестве осимертиниба. Осимертиниб также служит необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR, образующим ковалентную связь в области С797 (цистеин-797) АТФ-связывающего сайта тирозинкиназного домена. Это значительно увеличивает аффинность

Таблица 1. Обобщенная информация по активности разных поколений ИТК
Table 1. Summary of the activity of different generations of tyrosine kinase inhibitors

Показатель	1-е поколение		2-е поколение	3-е поколение
Связь с EGFR	Водородная обратимая		Ковалентная необратимая	Ковалентная необратимая
Селективность	Селективный: ErbB1 (EGFR)		Неселективный: ErbB1 (EGFR), ErbB2 (neu, HER2), ErbB4 (HER4)	Селективный: ErbB1 (EGFR)
Чувствительность к T790M	Нет		Нет	Да
Аффинность к дикому типу EGFR	Низкая		Высокая	Низкая
Чувствительность к редким мутациям:	Эрлотиниб	Гефитиниб	Афатиниб	Осимертиниб
<i>Del18</i>	+/-	+/-	+	+/-?
<i>E709X</i>	+/-	+/-	++	+/-?
<i>G719X</i>	+	+	++	+?
<i>Ins19</i>	+	+	++	?
<i>Ins20</i>	-	-	-	+/-?
<i>S768I</i>	+/-	+/-	+	+/-?
<i>L861Q</i>	+/-	+/-	+	+/-?

к рецептору EGFR в мутантных клетках, тогда как при диком типе осимертиниб обладал меньшей связывающей силой (см. рис. 3). В экспериментальных исследованиях препарат продемонстрировал подобную ингибиторам ранних поколений активность в отношении классических мутаций (*ex19del*, *L858R*), а также ингибировал фосфорилирование EGFR в клеточных линиях, несущих T790M-мутацию [39]. В клинических исследованиях осимертиниб тоже показал значительную противоопухолевую активность: общая выживаемость – 38,6 мес в 1-й линии терапии (95% ДИ 34,5–41,8) [40], увеличение медианы продолжительности ответа до 17,2 мес (95% ДИ 13,8–22,0) [41], выраженная активность при метастазах в центральной нервной системе [42], а также преодоление резистентности к ИТК 1-2-го поколения, вызванной за счет появления T790M-мутации [43].

Обсуждение

Эволюция лекарственной терапии EGFR-мутированной опухоли легких представила нам 3 поколения ИТК. Каждое поколение обладает своими особенностями, обобщенно представленными в табл. 1. Знание механизмов работы и возможностей каждого из поколений препаратов позволит лучше понимать место отдельных лекарственных средств в лечении злокачественных опухолей.

Заключение

Необходимо помнить, что результаты экспериментальных исследований, проводимых для изучения механизмов работы препаратов, могут отличаться от результатов кли-

нических наблюдений, и здесь требуется небольшая интерпретация. Так, например, в эксперименте ингибиторы 2-го поколения афатиниб и дакомитиниб показали активность против T790M мутированной EGFR, но в дозах, не достижимых в клинической практике. То же касалось и редких мутаций EGFR, многие из которых были чувствительны к EGFR 1-го поколения *in vitro*, но не показали улучшения результатов лечения на практике в отличие от ингибиторов 2-го поколения. Именно поэтому клинические исследования, подтверждающие теоретические предпосылки к эффективности той или иной схемы терапии, как и фундаментальные знания биологических особенностей действия препарата, остаются крайне важным этапом разработки и внедрения в практику новых лекарственных средств.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imyaninov EN, Demidova IA, Gordiev MG, et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(4):401-6. DOI:10.1007/s40291-016-0213-4
2. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1179-86. DOI:10.1111/cas.12996
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
4. Yang JC, Ahn 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. DOI:10.1200/JCO.2016.70.3223
5. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. *Methods Mol Biol.* 2017;1652:3-35. DOI:10.1007/978-1-4939-7219-7_1
6. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol.* 1997;8(12):1197-206. DOI:10.1023/a:1008209720526
7. Zhang H, Berezov A, Wang Q, et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2051-8. DOI:10.1172/JCI32278
8. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1139-42. DOI:10.1172/JCI15617
9. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(18):5268-72. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-1554
10. Roepstorff K, Grandal MV, Henriksen L, et al. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor. *Traffic.* 2009;10(8):1115-27. DOI:10.1111/j.1600-0854.2009.00943.x

11. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
12. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:167-79. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.09.015
13. Byeon S, Kim Y, Lim SW, et al. Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Korea. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):623-31. DOI:10.4143/crt.2018.151
14. Li K, Yang M, Liang N, et al. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(3):1347-58. DOI:10.3892/or.2017.5409
15. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;109:137-44. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.04.016
16. Sultanbaev A, Nasretidinov A, Sultanbaeva N, et al. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31:S1220-1. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2171
17. Landi L, Cappuzzo F. Experience with erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(4):146-63. DOI:10.1177/1753465815588053
18. Hu J, Li Y, Zhang Y, Yu DJ. ATPbind: Accurate Protein-ATP Binding Site Prediction by Combining Sequence-Profiling and Structure-Based Comparisons. *J Chem Inf Model.* 2018;58(2):501-10. DOI:10.1021/acs.jcim.7b00397
19. Yun CH, Mengwasser KE, Toms A, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(6):2070-5. DOI:10.1073/pnas.0709662105
20. Yuan Y, Li X, Chen J, et al. Critical appraisal of the role of gefitinib in the management of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2014;7:841-52 DOI:10.2147/OTT.S34124
21. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. DOI:10.1056/NEJMoa0810699
22. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, 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(2):121-8. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X
23. 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(25):2380-8. DOI:10.1056/NEJMoa0909530
24. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877-83. DOI:10.1093/annonc/mdv276
25. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent icressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-8. DOI:10.1200/JCO.2011.36.8456
26. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
27. Wind S, Schnell D, Ebner T, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(3):235-50. DOI:10.1007/s40262-016-0440-1
28. Hirsh V. New developments in the treatment of advanced squamous cell lung cancer: focus on afatinib. *Onco Targets Ther.* 2017;10:2513-26. DOI:10.2147/OTT.S104177
29. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806
30. 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 harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
31. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-51. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71173-8
32. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-7. DOI:10.1093/annonc/mdw611
33. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, et al. Heterogeneous Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Patients with Uncommon EGFR Mutations: New Insights and Future Perspectives in this Complex Clinical Scenario. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1431. DOI:10.3390/ijms20061431
34. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. *Clin Cancer Res.* 2015;21(23):5305-13. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1046
35. Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2011;29(11):1046-51. DOI:10.1038/nbt.1990
36. Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., и др. Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста у больных раком легкого в Республице Башкортостан. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(33):18-23 [Nasretidinov AF, Sultanbayev AV, Menshikov KV, et al. Landscape of Epidermal Growth Factor Gene Mutations in Patients with Lung Cancer in the Republic of Bashkortostan. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2020;16(33):18-23 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-33-18-23
37. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786-92. DOI:10.1056/NEJMoa044238
38. Hochmair MJ, Buder A, Schwab S, et al. Liquid-Biopsy-Based Identification of EGFR T790M Mutation-Mediated Resistance to Afatinib Treatment in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive NSCLC, and Subsequent Response to Osimertinib. *Target Oncol.* 2019;14(1):75-83. DOI:10.1007/s11523-018-0612-z
39. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-61. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0337
40. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. DOI:10.1056/NEJMoa1913662
41. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
42. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018783118. DOI:10.1200/JCO.2018.78.3118
43. Реутова Е.В., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., и др. Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления. *Медицинский Совет.* 2017;(14):24-8 [Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MS, et al. Priobretennaia rezistentnost' k ingibitoram tirozinkinazy EGFR: puti preodolenia. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(14):24-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022