

Новые возможности в лечении EGFR-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ EGFR I–II поколений

К.К.Лактионов¹, Е.В.Реутова^{✉1}, Л.А.Нелюбина¹, М.Ю.Питкевич¹, М.А.Окружнова¹, М.С.Ардзинба¹, Д.И.Юдин¹, И.А.Демидова², А.Р.Зарецкий^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения Москвы. 143423, Россия, Московская обл., Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26;

³ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова» РАН. 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10;

⁴ООО «Евроген Лаб». 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 15

✉ marenich.al@yandex.ru

Таргетная терапия открыла новую эру в лекарственном лечении больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Однако у большинства пациентов спустя 10–12 мес после начала таргетной терапии наступает прогрессирование болезни. Известны основные механизмы приобретенной резистентности, более чем в половине случаев это вторичная мутация в экзоне 20 гена EGFR. Для ее определения необходимо повторное молекулярно-генетическое тестирование, что в свою очередь требует выполнения ребиопсии. Жидкостная биопсия рассматривается как альтернатива ребиопсии.

Осимертиниб – представитель III поколения ингибиторов тирозинкиназ EGFR, обладает противоопухолевой активностью как в отношении T790M-позитивных, так и опухолей с активирующими мутациями в экзонах 18, 19 и 21. В рандомизированном исследовании AURA3 применение осимертиниба было эффективно у 71% больных, с медианой времени до прогрессирования 11 мес после прогрессирования на таргетной терапии 1-й линии, что оказалось достоверно выше, чем в случае применения химиотерапии. Больные с метастазами в головной мозг также отвечают на лечение осимертинибом.

В нашем исследовании 29 больных получили осимертиниб после прогрессирования на таргетной терапии ингибиторов тирозинкиназ I–II поколений. Объективный эффект составил 44,8% (полный эффект – 3,4%), стабилизация – 51,7%, прогрессирование – 3,5%. В ближайшем будущем будут представлены данные по времени без прогрессирования. Переносимость лечения хорошая. Осимертиниб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения больных с мутацией T790M после прогрессирования на 1-й линии таргетной терапии, таким образом у нас появились новые возможности для улучшения результатов лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ EGFR, осимертиниб, приобретенная резистентность, мутация T790M.

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В., Нелюбина Л.А. и др. Новые возможности в лечении EGFR-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ EGFR I–II поколений. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 50–54. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.50-54

Review

New possibilities in the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients after the progression on a 1st and 2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors

К.К.Laktionov¹, E.V.Reutova^{✉1}, L.A.Nelyubina¹, M.Yu.Pitkevich¹, M.A.Okruzhnova¹, M.S.Ardzinba¹, D.I.Yudin¹, I.A.Demidova², A.R.Zaretsky^{3,4}

¹N.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;

²Moscow City Oncological Hospital No.62. Department of Health of Moscow. 143423, Russian Federation, Moskovskaia obl., Krasnogorskiy raion, pos. Istra, d. 27, str. 1–26;

³Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS. 117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaia, d.16/10;

⁴Eurogen Lab. 117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaia, d. 16/10, corp. 15;

✉ marenich.al@yandex.ru

Abstract

Targeted therapy has opened a new era in treatment of patients with non-small-cell lung cancer associated with mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. However, most patients after starting targeted therapy develop progression within 10–12

months. The basic mechanisms of acquired resistance are known, the secondary mutation in exon 20 of EGFR gene is the leading cause in more than a half of the cases. To detect this mutation is important to repeat molecular testing, that, consequently, requiring re-biopsy. Liquid biopsy is considered as an alternative to re-biopsy.

Osimertinib is a third generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor, possessing antitumor activity, both, in respect of T790M-positive tumors and of tumors with mutations in exons 18, 19 and 21. In the randomized AURA3 trial, the use of osimertinib was effective in 71% of patients, the median progression free survival was 11 months after the progression on 1st-line targeted therapy and was statistically significant than in case of chemotherapy application. Patients with brain metastases also show response to osimertinib treatment.

In our study, 29 patients received osimertinib after the progression on targeted therapy of the 1st and 2nd generation tyrosine kinase inhibitors. Objective response was reported in 44.8% (complete response – 3.4%), stabilization – 51.7% and progression – 3.5%. We will show the results concerning the time without progression in the near future. The tolerance of treatment is good. Osimertinib has been approved for 1st-line targeted therapy treatment of patients with the T790M mutation upon progression in Russian Federation, thus we have new opportunities to improve the results of the treatment in this group of patients.

Key words: non-small-cell lung cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitors, osimertinib, acquired resistance, the T790M mutation.

For citation: Laktionov K.K., Reutova E.V., Nelyubina L.A. et al. New possibilities in the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients after the progression on a 1st and 2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 50–54. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.50-54

Основные успехи, достигнутые в последние годы в лечении больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (рНМРЛ), связаны прежде всего с таргетной терапией. Воздействие на определенные рецепторы и сигнальные пути, генетическое повреждение которых стало причиной развития опухолевого процесса, предопределяет высокую эффективность таргетных препаратов [1–4]. Это направление активно развивается и, наряду с препаратами I и II поколений, в клиническую практику внедряются препараты III поколения. Каждый из них имеет определенные точки приложения, и при правильном построении лечебной тактики мы можем добиться значимого увеличения продолжительности жизни больных с драйверными мутациями. Это особенно показательно у больных с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). До определенного момента стандартом лечения этих пациентов после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы (ИТК) EGFR I–II поколений была платиносодержащая химиотерапия. Однако в настоящее время уже есть подтвержденные молекулярно-генетическим тестированием данные о возможных механизмах приобретенной резистентности [5].

Наиболее часто причиной вторичной лекарственной устойчивости к ИТК EGFR I–II поколений является мутация T790M, она определяется при повторной биопсии опухоли более чем у 1/2 пациентов [5–8]. Данная мутация представляет собой замену аминокислотного остатка треонина на метионин в положении 790 экзона 20 гена EGFR и приводит к повышению устойчивости опухоли к обратимым ИТК EGFR в 1000 раз. Кроме того, приобретенная резистентность может быть обусловлена активацией других рецепторов или сигнальных путей – мутацией BRAF, PIK3CA, амплификацией генов HER2 и MET [9], описана трансформация немелкоклеточного варианта опухоли в мелкоклеточный рак [10]; рис. 1.

Компанией «Астра-Зенека» была разработана серия низкомолекулярных необратимых ингибиторов, нацеленных как на чувствительные к ИТК EGFR I–II поколений мутантные формы тирозинкиназы EGFR, так и на резистентные

вследствие мутации T790M. Эти соединения необратимо связываются с ИТК EGFR путем образования ковалентной связи на остатке цистеина-797 в точке связывания аденозинтрифосфата [12], как показано на рис. 2.

Последующие усовершенствования химической структуры позволили увеличить селективность киназ новых форм, снизить их активность в отношении киназы дикого типа рецептора EGF за счет формирования моноанилинопиримидиновой структуры AZD9291 (рис. 3).

Для дальнейшего изучения был выбран препарат AZD9291 (осимертиниб) – мощный пероральный селективный необратимый ИТК EGFR III поколения. Активность препарата в отношении клеточных линий с мутацией L858R/T790M была более чем в 200 раз выше, чем при диком типе.

Эффективность осимертиниба подтверждена в ходе нескольких клинических исследований: AURA II фаза [13], AURA 2 [14] и III фазы AURA3 [15]. В клиническом исследова-

Рис. 2. Структурная модель, показывающая ковалентный способ связывания AZD9291 с EGFR T790M через Cys-797 [12].

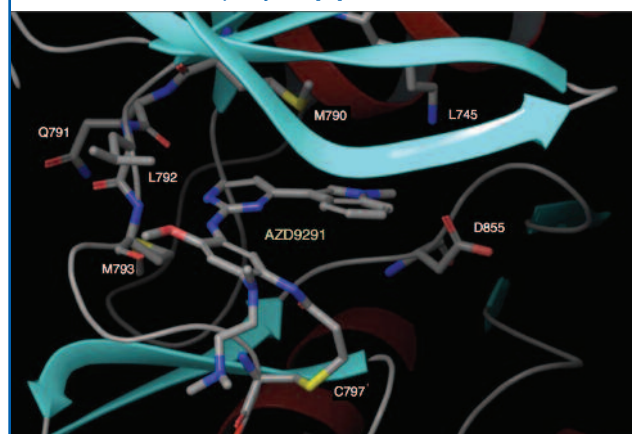


Рис. 3. Химическая структура AZD9291.

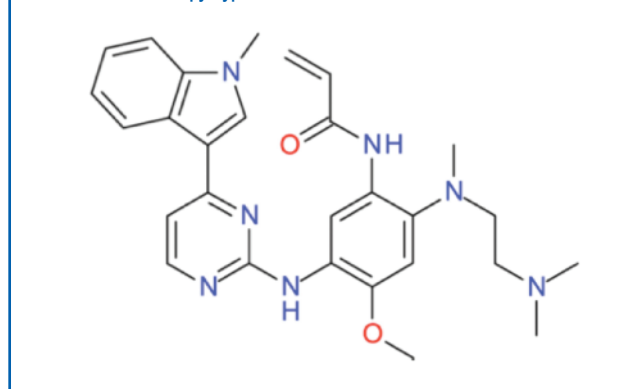
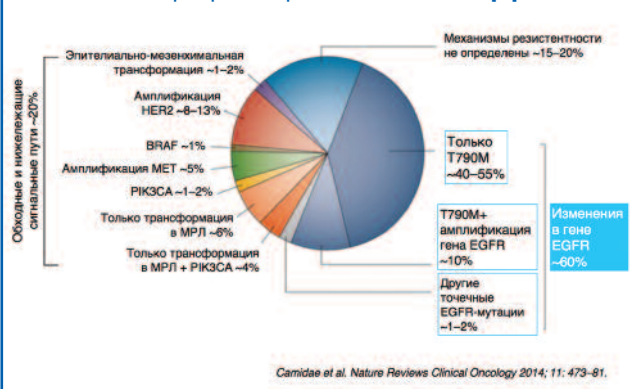


Рис. 1. Механизмы приобретенной резистентности ИТК EGFR [11].



| Непосредственная эффективность осимертиниба. Предварительные результаты | | |
|---|----|------|
| | n | % |
| Полный ответ | 1 | 3,4 |
| Частичный ответ | 12 | 41,4 |
| Объективный ответ | 13 | 44,8 |
| Стабилизация | 15 | 51,7 |
| Контроль за заболеванием | 28 | 96,5 |
| Прогрессирование | 1 | 3,5 |

нии I/II фазы AURA осимертиниб показал непосредственную эффективность 61% и время до прогрессирования 9,6 мес у больных с мутацией T790M после прогрессирования болезни на фоне приема ИТК EGFR I–II поколений [13]. Подобные результаты были воспроизведены в клинических исследованиях II фазы с участием 411 пациентов. Объективный ответ, по независимой оценке, составил 66%, медиана времени до прогрессирования – 11 мес [13, 14]. Благодаря полученным данным осимертиниб был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами к применению в США как терапия прорыва в ноябре 2015 г.

Очевидное преимущество осимертиниба во 2-й линии после прогрессирования на терапии ИТК EGFR при наличии мутации T790M в гене EGFR было доказано в исследовании AURA3. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 10,1 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,3–12,3) в группе таргетной терапии по сравнению с 4,4 мес (95% ДИ, 4,25,6) в группе химиотерапии (отношение рисков – ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; $p < 0,001$). Преимущество в группе осимертиниба по показателю ВБП было отмечено во всех подгруппах (ОР < 0,50 для каждой подгруппы). У больных с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) медиана ВБП в группе осимертиниба составила 8,5 мес (95% ДИ 6,8–12,3) и 4,2 мес (95% ДИ 4,1–5,4) в группе химиотерапии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,21–0,49). Объективный ответ более чем вдвое оказался выше в группе осимертиниба – 71% против 31% в группе химиотерапии (отношение шансов 5,39; 95% ДИ 3,47–8,48; $p < 0,001$). Контроль над заболеванием составил 93% (95% ДИ 90–96) и 74% (95% ДИ 66–81) соответственно [15].

Мы уже упомянули, что осимертиниб показал свою противоопухолевую активность в отношении больных с метастатическим поражением головного мозга. При дополнительном анализе оказалось, что среди пациентов с зарегистрированным прогрессированием болезни на фоне таргетной терапии в виде появления новых очагов только у 5% они локализовались в головном мозге по сравнению с 14% в группе с химиотерапией. Т.е. помимо лечебного эффекта осимертиниб снижает риск метастатического поражения головного мозга.

Что касается переносимости, то таргетная терапия осимертинибом была сопряжена с более низким риском развития нежелательных побочных эффектов – осложнения 3-й степени и более составили всего 6% против 34% в группе химиотерапии. К наиболее частым можно отнести диарею (29%), сыпь (28%), паронихии (20%) и сухость кожи (19%). В подавляющем большинстве случаев, за исключением диареи (3-й степени в 1%), токсичность была в пределах 1–2-й степени. В группе с осимертинибом у 3% больных развилась интерстициальная болезнь легких (у одного – с фатальным исходом). Удлинение интервала QT 1–2-й степени на фоне таргетной терапии отмечено у 3% больных.

В целом прекращение лечения вследствие нежелательных явлений в группе с осимертинибом потребовалось у 4% пациентов по сравнению с 9% в группе с химиотерапией.

Представленные результаты исследования AURA3 изменили тактику ведения EGFRm-позитивных больных с лекарственной резистентностью к ИТК EGFR I–II поколений, обусловленной вторичной мутацией T790M.

В алгоритм обследования добавлен еще один обязательный пункт – повторное молекулярно-генетическое тести-

рование при прогрессировании НМРЛ EGFRm, причем ре-биопсию следует брать из очага прогрессирования. К сожалению, это не всегда возможно. В упомянутом исследовании была подтверждена значимость жидкостной биопсии как альтернативы повторной биопсии опухоли. Хотя в случае невыявления мутации T790M в ДНК опухоли, циркулирующей в плазме, биопсия опухоли должна по возможности быть выполнена для повторного молекулярно-генетического анализа, поскольку высокая специфичность жидкостной биопсии сочетается с чувствительностью приблизительно в 70% [16].

Возвращаясь к жидкостной биопсии, следует сказать, что это чрезвычайно перспективный и ценный метод, который может использоваться как для диагностики, так и для мониторинга и оценки эффекта лечения при разных опухолевых заболеваниях. Для пациентов с НМРЛ это очень актуально, поскольку метастатические очаги не всегда доступны для биопсии, и инвазивные диагностические процедуры могут быть сопряжены с высоким риском осложнений. Кроме того, часто прогрессирование опухолевого процесса проявляется метастатическим поражением головного мозга. Еще очень важный аргумент в пользу жидкостной биопсии – гетерогенность опухоли. У больных с распространенным опухолевым процессом, когда имеется несколько очагов в разных органах, биопсия одного из них может не дать нам истинного представления об особенностях молекулярно-генетического статуса. Циркулирующая в плазме крови опухолевая ДНК может рассматриваться как чувствительный и специфический биомаркер для определения мутаций EGFR. Многочисленными исследованиями было доказано, что мутации, в том числе T790M, определяемая в плазме, высококонкордантны таковой в опухоли [16–20].

Мы в своей клинической практике в течение последних 2 лет достаточно широко используем жидкостную биопсию для определения мутации T790M при прогрессировании на 1-й линии таргетной терапии НМРЛ EGFRm. Всего были протестированы 190 пациентов с НМРЛ EGFRm на разных этапах лечения – 124 пациента имели прогрессирование болезни (клиническое – 8, рентгенологическое – 62, клиничко-рентгенологическое – 54). Мутация T790M была выявлена у 43,5% больных, у 36,6% одновременно определялась исходная мутация в гене EGFR.

На сегодняшний день мы имеем опыт применения осимертиниба благодаря участию в клинических исследованиях, а также в программе раннего доступа к препарату, которая действовала в нашей клинике в 2017–2018 г.

Представляем предварительные результаты оценки эффективности и переносимости осимертиниба. В программу включены 29 пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Основным критерием отбора больных являлось наличие мутации T790M, выявленное при прогрессировании заболевания на предшествующей терапии ИТК EGFR (после прогрессирования заболевания на ИТК EGFR пациенты могли получать другие линии терапии). В большинстве случаев (у 79,3% пациентов) мутация T790M была определена по плазме и только у 20,7% – в опухоли.

Медиана возраста больных составила 61,5 года (31–82). Среди включенных в программу были 24 женщины и 5 мужчин. Исходная активирующая мутация в гене EGFR локализовалась в экзоне 19 (делеция) – в 23 (79,3%) случаях, в экзоне 21 – 5 (17,2%), у 1 пациентки была мутация rK806R в экзоне 20 (3,5%). Общее состояние пациентов оценивалось по шкале ECOG как 0–1 – у 62,2%, 2–3 – 37,9%.

До начала приема осимертиниба пациенты получали разные варианты лекарственной терапии. Всем проводилась таргетная терапия ИТК EGFR I–II поколений. Медиана ее длительности составила 18 мес (6–38 мес). 3/4 больных принимали ИТК EGFR в 1-й линии 1 год и более. 13 пациентам повторно назначалась таргетная терапия.

Следует отметить, что помимо таргетной терапии 90% пациентов ранее получили от 1 до 6 линий химиотерапии. У 1/2 (51,7%) больных была выявлена достаточно большая распространенность опухолевого процесса с поражением 3 и более органов и систем. Метастазы в ЦНС зарегистрированы у 12 (41,4%) пациентов, при этом предшествующая

лучевая терапия на головной мозг была проведена в 75% случаев.

Медиана времени от момента обнаружения мутации T790M в гене EGFR до начала терапии осимертинибом составила 75 дней (от 8 до 475).

Мы провели предварительную оценку эффективности осимертиниба. Поскольку время приема препарата и наблюдения за пациентами составляет менее 1 года, приводим данные только по непосредственной эффективности (см. таблицу).

Нами был зарегистрирован один полный эффект по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии у больной со множественными метастазами в кости после 6 мес приема осимертиниба. У 12 (41,4%) пациентов достигнута частичная регрессия, у 15 (51,7%) – стабилизация опухолевого процесса. В одном случае имело место раннее прогрессирование – через 2 мес от начала приема осимертиниба у больной с метастазами в вещество и по оболочкам головного мозга. У остальных пациентов с исходно имевшимися метастазами в головной мозг прогрессирования со стороны ЦНС не было отмечено. Таким образом, контроль за заболеванием составил 96,5%. Полученный объективный ответ осимертиниба – 45%, по нашим данным, оказался несколько ниже по сравнению с данными рандомизированных клинических исследований (60–70%), что может быть объяснено прежде всего особенностями нашего контингента больных. Большинство из них можно отнести к сильно предлеченным – в анамнезе у 26 пациентов помимо таргетной терапии было от 1 до 6 линий химиотерапии, также велика была распространенность опухолевого процесса, общее состояние более чем 1/3 пациентов на момент начала терапии осимертинибом оценивалось по шкале ECOG 2–3. Еще один немаловажный факт мог сыграть свою роль: мы в соответствии с принятым алгоритмом у всех больных при прогрессировании на ИТК EGFR I–II поколений проводим повторное молекулярно-генетическое тестирование для определения механизма резистентности, выполняется жидкостная биопсия, по возможности – ребиопсия опухоли. У 12 наших пациентов мутация T790M была определена за 3 и более месяцев до назначения осимертиниба, т.е. мы знали о том, какое лечение следует им назначить, но по объективным причинам из-за отсутствия препарата сделать этого своевременно не могли. Эти пациенты получали разные режимы химиотерапии, у некоторых была попытка вернуться на таргетную терапию. Именно из-за существенных различий в характеристике больных считаем, что было бы неправомерно полностью экстраполировать результаты рандомизированных клинических исследований на нашу популяцию. Считаем, что достигнутый эффект однозначно подтверждает преимущество 2-й линии молекулярно-направленной терапии при EGFR-позитивном НМРЛ.

Была также проанализирована переносимость осимертиниба, и оказалось, что нежелательные явления отмечаются значительно реже, чем при назначении ИТК EGFR I–II поколений. В первую очередь это относится к таким характерным осложнениям, как сыпь и диарея, они были клинически незначимы, полностью обратимы и не привели к отсрочке

и редукции дозы. Вероятно, это связано с избирательностью действия препарата. Основные виды токсичности были представлены тромбоцитопенией 1-й степени у 2 (6,9%) пациентов, лейкопенией 2-й степени – 2 (6,9%), повышением уровня печеночных ферментов 1-й степени – 2 (6,9%), стоматитом 2-й степени – 1 (3,4%), сыпью 1-й степени – 1 (3,4%), диареей 1-й степени – у 2 (6,9%) больных.

Также были зарегистрированы нежелательные явления, связь которых с осимертинибом маловероятна – полинейропатия 2-й степени (1 больной), повышение креатинина 2-й степени (1 больной), шаткость при ходьбе и головокружение (1 больной), обострение герпеса (1 больной). У 2 пациентов отмечалось усиление кашля и одышки, в одном случае симптомы были обусловлены обострением отсроченного постлучевого пульмонита, во втором – неспецифической пневмонией. В обоих случаях после соответствующей терапии нежелательные явления были полностью купированы.

Осимертиниб был одобрен в октябре 2017 г. к применению в Российской Федерации у больных распространенным НМРЛ EGFRm с подтвержденной мутацией T790M при прогрессировании на ИТК EGFR I–II поколений. Таким образом, в нашем арсенале появился новый таргетный препарат с высокой противоопухолевой активностью и хорошей переносимостью.

Поскольку осимертиниб показал свою эффективность при активирующих мутациях в гене EGFR, было инициировано и проведено исследование FLAURA. Основная цель его – сравнить время до прогрессирования при назначении осимертиниба и ИТК EGFR I поколения (гефитиниб, эрлотиниб) у нелеченных ранее пациентов с EGFRm НМРЛ. Медиана ВВП у получавших осимертиниб была достоверно выше, составив 18,9 мес по сравнению с 10,2 мес на гефитиниб/эрлотиниб. На момент анализа данные для оценки общей выживаемости (ОВ) были недостаточными; однако результаты промежуточного анализа ОВ указывают на положительную тенденцию в пользу осимертиниба в сравнении с современным стандартом терапии ИТК EGFR OP 0,63 (95% ДИ 0,45–0,88). Таким образом, результаты показали достоверное преимущество осимертиниба в качестве 1-й линии таргетной терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR и, возможно, в ближайшее время показания к его назначению могут расширяться.

Заключение

Осимертиниб показал высокую эффективность у больных рНМРЛ EGFRm T790M, включенных в программу раннего доступа, частота объективного ответа – 44,8%, контроль за заболеванием – 96,5%. Такой эффект раньше сложно было представить у пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших до 7 линий предшествующей терапии. Однако эти результаты несколько отличаются от данных исследования AURA3, в котором объективный ответ в группе осимертиниба составил 71%, а контроль за заболеванием – 93%. Возможно, более раннее назначение осимертиниба, сразу после прогрессирования заболевания на 1-й линии таргетной терапии ИТК EGFR, позволит улучшить результаты лечения.

Литература/References

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
- 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): 2380–88.
- 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.
- Miller VA, Hirsh 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 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (5): 528–38.
- Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169–80.
- 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: 786–92.
- Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.

8. 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 cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
9. Bean J, Brennan C, Shih JY et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20932.
10. 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, 75ra26.
11. Ross Camidge D, Pao W, Leclerc V. Sequist Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 473–81.
12. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S et al. Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *J Med Chem* 2013; 56: 7025–48. PubMed: 23930994
13. Chib-Hsin Yang J 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.
14. Goss G, Tsai CM, Shepherd EA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (12): 1643–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3. Epub 2016 Oct 14.
15. Mok TS, Yi-Long Wu et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
16. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (jco.ascopubs.org on June 29, 2016)
17. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1345–53.
18. Mok T, Wu YL, Lee JS et al. Detection of EGFR-activating mutations from plasma DNA as a potent predictor of survival outcomes in FASTACT 2: a randomized phase III study on intercalated combination of erlotinib (E) and chemotherapy (C). *J Thorac Oncol* 2013; 31. (Suppl: Abstract 8021).
19. Punnoose EA, Atwal S, Liu W, Raja R et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2391–401.
20. Sun JM, Karlovich C, Wen W et al. Serial monitoring of EGFR mutations in plasma and evaluation of EGFR mutation status in matched tissue and plasma from NSCLC patients treated with CO-1686. *Mol. Cancer Ther* 2013; 12 (Suppl Abstract B25).

Сведения об авторах

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургическим №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: marenich.al@yandex.ru
Нелюбина Лидия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Питкевич Мария Юрьевна – врач-ординатор отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Окружная Мария Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Ардзинба Мераб Сергеевич – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Демидова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной биологии ГБУЗ МГОБ №62
Зарецкий Андрей Ростиславович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУН ИБХ РАН, рук. отд. молекулярной онкологии ООО «Евроген Лаб»