

*НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России
(Санкт-Петербург,
Россия)*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЯХ В ОПУХОЛЯХ ЛЁГКОГО

Е.Н. Имянитов

MOLECULAR TARGETS IN LUNG CANCER: CURRENT STATUS

Е.Н. Имянитов

*Профессор, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН,*

*НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.
Тел.: 8 (812) 439-95-55,*

E-mail: eugeny@imyanyitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov

Professor, Doctor of Medicine,

*Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,*

*197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-55,*

E-mail: eugeny@imyanyitov.spb.ru.

Рак лёгкого (РЛ) является самым частым онкологическим заболеванием. Возможности лечения РЛ в значительной мере зависят от того, вызвана ли опухоль курением или её возникновение не связано с воздействием табачного дыма. РЛ у некурящих пациентов характеризуется повышенной частотой мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, RET, MET и BRAF – для каждой из этих киназ имеются эффективные терапевтические ингибиторы. Эти генетические повреждения заметно реже встречаются в новообразованиях, полученных от курильщиков. В то же время, опухоли, ассоциированные со злоупотреблением табачными изделиями, отличаются высоким совокупным количеством мутаций и поэтому имеют повышенные шансы ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Рак лёгкого является первой солидной опухолью, для которой молекулярная диагностика стала применяться не только вначале, но и в процессе лечения. Пациенты с EGFR-мутированным РЛ, у которых наблюдается прогрессия заболевания на фоне терапии гефитинибом, эрлотинибом или афатинибом, должны проходить тестирование на предмет появления второй мутации в гене EGFR – T790M. Присутствие этой мутации свидетельствует о целесообразности назначения ингибитора EGFR третьего поколения – препарата осимертиниб. Для мониторинга изменений молекулярного портрета РЛ на фоне терапии может применяться анализ циркулирующей ДНК – т.н. жидкостная биопсия.

Ключевые слова: рак легкого, мутация, курение, опухоль, ингибитор.

Lung cancer (LC) is the most frequent oncological disease worldwide. Treatment opportunities may significantly depend on the smoking status of the patients. LC in non-smokers are characterized by elevated frequency of EGFR, ALK, ROS1, RET, MET and BRAF mutations. There are highly effective inhibitors for each of the mentioned mutated kinases. Mutations in the above genes are significantly less common in smoking-induced LCs. However, LCs arising in smokers usually demonstrate high mutation burden and therefore have increased responsivity to immune checkpoint

* Данная работа поддержана грантом РФФИ 17-54-12007.

modulators. LC is the first solid tumor for which molecular diagnosis began to be utilized not only at the start of the treatment, but also during the course of therapy. Patients with EGFR-mutated LC progressing on gefitinib, erlotinib or afatinib are to be tested for EGFR T790M mutation, with subsequent administration of osimertinib in T790M-positive cases. Liquid biopsy utilizing circulating tumor DNA is being increasingly used for LC monitoring.

Keywords: lung cancer, mutation, smoking, tumor, inhibitor.

Рак лёгкого у курильщиков и некурящих

Рак лёгкого (РЛ) является самой частой онкологической патологией в современном мире – ежегодное количество заболевших достигает 1,8 миллиона человек, при этом 1,6 миллиона случаев РЛ заканчивается летальным исходом [<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>]. Весьма существенно понимать, что одна и та же нозологическая форма объединяет 2 биологически различных заболевания – РЛ, индуцированный курением, и РЛ у некурящих. Каждая из этих разновидностей РЛ имеет характерные молекулярные характеристики, которые в значительной мере определяют тактику системного лечения пациентов.

В XX веке наблюдалось значительное изменение структуры заболеваемости РЛ. Изначально «эпидемия» РЛ была вызвана резким ростом употребления сигарет. Исторически сигареты формировались из крепких сортов табака, содержащих значительное количество смол (high-tar cigarettes). Эти сигареты не позволяют осуществлять глубокую ингаляцию табачного дыма; более того, воздействие смол ассоциировано преимущественно с возникновением плоскоклеточного гистологического типа рака лёгкого [47].

Несколько десятилетий назад в странах Запада намечилось заметное изменение моды в отношении курения. Колоссальную популярность приобрели т.н. «лёгкие» сигареты, отличающиеся иными вкусовыми характеристиками табачного дыма, и, главное, низким содержанием смол в продуктах сгорания табака (low-tar cigarettes, light cigarettes). Это привело к значительному снижению заболеваемости плоскоклеточным раком лёгкого. К сожалению, надеждам на относительную «безопасность» лёгких сигарет не суждено было оправдаться – оказалось, что эти разновидности табачных изделий производят иные канцерогенные вещества, а именно нитрозамины. Нитрозамины вызывают другую гистологическую разновидность РЛ – аденокарциномы. Т.к. табачный дым, продуцируемый «лёгкими» сигаретами, пригоден для глубокой ингаляции, изменился спектр анатомических разновидностей РЛ – чаще стали наблюдаться периферические новообразования лёгкого.

Выявление выраженных ассоциаций между курением и риском РЛ стало одним из главных событий онкологии XX века – оно положило начало эффективной профилактике рака. В середине XX века курение являлось практически неотъемлемым атрибутом

поведения у большинства мужчин, проживающих в странах Северной Америки и Западной Европы – на курильщиков приходилось до 80% мужского населения. Неудивительно, что при подобной распространённости курения случаи РЛ у некурящих вносили незначительный вклад в структуру заболеваемости РЛ. Возможность развития рака лёгкого вне зависимости от воздействия канцерогенных факторов стала привлекать внимание специалистов только в начале этого века – подобные наблюдения стали возможными благодаря эффективности борьбы с курением и снижения общей частоты данного заболевания. Стало очевидным, что рак лёгкого у некурящих представлен преимущественно опухолями железистого происхождения [31].

Популяционные особенности употребления табачных изделий играют критическую роль в структуре заболеваемости РЛ. В странах Запада в настоящее время раком лёгкого болеют те люди, которые курили облегчённые сигареты. Соответственно, в США и Западной Европе аденокарцинома является доминирующей разновидностью РЛ, и поэтому термины «рак лёгкого» и «аденокарцинома лёгкого» считаются в определённой степени синонимами. Соответственно, на Западе в структуре аденокарцином лёгкого преобладают случаи, связанные с курением. Совершенно иная ситуация наблюдается в Российской Федерации. До самого недавнего времени «обычные» крепкие сигареты были единственным доступным табачным продуктом, соответственно, рак у курящих был представлен преимущественно плоскоклеточными карциномами. Эта закономерность сейчас становится несколько менее выраженной: уже начинают заболевать РЛ люди, которые начали курить в конце 1980-х годов, в эпоху появления доступа к сигаретам иностранного производства. Тем не менее, региональные особенности структуры заболеваемости РЛ пока сохраняются. Раки у курильщиков в РФ проявляются себя преимущественно плоскоклеточными разновидностями новообразований. Если же мы примем во внимание аденокарциномы, то, в отличие от Запада, примерно половина случаев железистого рака лёгкого у нас в стране наблюдается у некурящих пациентов. Эта статистика имеет заметную практическую значимость: подавляющее большинство мутаций, ассоциированных с ответом РЛ на лечение, регистрируется только в аденокарциномах, причём преимущественно у некурящих больных. Соответственно, встречаемость клинически значимых мутаций в пациентов с РЛ характеризуется весьма значительными различиями между Россией и странами Запада [19, 32].

Мутации в гене EGFR

Случайное открытие мутаций в гене эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor) стало главным событием клинической онкологии прошедшего десятилетия. Изначально разработка ингибиторов EGFR основывалась на том факте, что практически все опухоли эпителиального происхождения (карциномы) характеризуются увеличением экспрессии данного белка. Соответственно, ожидалось, что ингибиторы EGFR будут представлять из себя «универсальное лекарство против рака» [3]. Ранние фазы клинических испытаний не подтвердили этой гипотезы: несмотря на успешность лабораторных экспериментов, объективные ответы карцином на gefитиниб или эрлотиниб у пациентов наблюдались исключительно редко. Тем не менее, в испытаниях фазы I было одно заметное исключение: в исследовании Ranson et al. [39] 4 из 16 пациентов с РЛ продемонстрировали выраженный ответ на терапию gefитинибом. Из доступной литературы не очень понятно, как клинические исследователи смогли подобрать столь «удачных» больных: частота мутаций гена EGFR, ассоциированных с ответом на gefитиниб, в европейских популяциях пациентов с РЛ не превышает 10%. Соответственно, остаётся неясным, связано ли такое высокое число ответов (т.е. случаев с мутациями) с исключительным везением, или столь необычная статистика объясняется какими-либо неопубликованными деталями организации данного клинического испытания.

На основе результатов исследований фазы I gefитиниб и эрлотиниб были допущены к клиническим испытаниям фазы II, включавших предлеченных пациентов с РЛ. Опять же, благоприятное влияние на результаты работ с gefитинибом оказал тот факт, что исследование проводилось в 2 странах – в США и Японии. У азиатских пациентов наблюдалась беспрецедентная частота ответов на лечение – это связано с тем обстоятельством, что мутации в гене EGFR характеризуются заметно увеличенной встречаемостью у представителей восточной расы [14].

Успех испытаний фазы II способствовал инициации исследований фазы III, которые предусматривали назначение gefитиниба хемонаивным пациентам с РЛ в комбинации с цитостатической терапией. Целесообразность подобного исследования подкреплялась результатами экспериментов на животных. К разочарованию создателей препарата, исследование фазы III закончилось неудачей – добавление gefитиниба к химиотерапии не приводило к статистически достоверному улучшению результатов лечения. Тем не менее, специалисты отмечали, что у единичных больных наблюдался беспрецедентный по своей глубине и длительности ответ на терапию ингибитором EGFR [4].

Разгадка этого необъяснимого феномена увидела страницы открытой печати в 2004 году. Сразу три аме-

риканских исследовательских коллектива, имевших доступ к материалам клинических исследований gefитиниба, выполнили достаточно простой эксперимент – они полностью просеквенировали последовательность гена EGFR в опухолевой ДНК. Оказалось, что карциномы, полученные от тех немногих пациентов, которые характеризовались ответом на gefитиниб, содержали в своём геноме ранее неизвестные мутации в гене EGFR. Напротив, у пациентов с неизменной структурой данного рецептора лечение было неэффективным [30, 34, 36]. В ретроспективе, данная ситуация является беспрецедентной для медицинской науки. Препараты gefитиниб и эрлотиниб изначально разрабатывались как ингибиторы нормального рецептора EGFR, при этом в данном контексте они оказались совершенно бесполезными. Напротив, эти же лекарственные средства продемонстрировали уникальную эффективность у пациентов с мутациями EGFR, однако последовательность событий оказалась совершенно нехарактерной для науки. Следовало бы ожидать, что сначала учёные откроют сам факт наличия мутаций у пациентов и на основании этих знаний начнут разработку ингибиторов мутированного EGFR. Получилось наоборот: сначала появились препараты, созданные для других показаний, а в результате клинических испытаний gefитиниба и эрлотиниба были выявлены мутации, предиктивные в отношении эффекта этих лекарственных средств.

Тестирование мутаций в гене EGFR прочно вошло в стандарты обследования пациентов с раком лёгкого, а gefитиниб, эрлотиниб или аналогичные препараты стали неотъемлемым компонентом лечения EGFR-мутированного РЛ. Представляет большой интерес тот факт, что карциномы с мутациями в гене EGFR имеют значительные особенности в отношении своих клинических характеристик. По совсем непонятным причинам генетические повреждения EGFR встречаются в 3–4 раза чаще у представителей азиатской расы по сравнению с пациентами европейского происхождения. Эти нарушения также характерны для «невинных» раков – опухолей, возникших у некурящих пациентов. Помимо этого, мутации EGFR встречаются примерно в 2 раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами, причём эти различия не объясняются разной пропорцией курильщиков у представителей обоих полов. В целом, на EGFR-мутированные карциномы приходится до 50–70% случаев РЛ в странах Азии и 10–15% заболеваемости РЛ в Европе и США. У российских пациентов с аденокарциномами лёгкого частота мутаций EGFR ориентировочно в 2 раза выше по сравнению с другими странами с преимущественно белым населением – она составляет около 20%, что объясняется низкой долей курильщиков у российских пациентов с железистым типом рака лёгкого. В то же время, частота мутаций EGFR в общей выборке российских пациентов с РЛ является относительно низкой – она находится в диапазоне 6–7%, т.к. боль-

шинство случаев РЛ у нас в стране представлено плоскоклеточными раками [17].

Мутация *ex19del*, характеризующаяся более выраженным ответом на терапию, составляет примерно 60–65% всех мутаций EGFR, причём её частота практически одинакова у пациентов разного возраста. Напротив, аминокислотная замена L858R, встречающаяся примерно у трети пациентов с активацией EGFR, демонстрирует явную тенденцию к увеличению частоты у пожилых пациентов [17]. Примерно 5% мутаций EGFR приходится на редкие варианты, обладающие разной чувствительностью к gefитинибу, эрлотинибу и афатинибу [9]. EGFR-ассоциированные раки характеризуются низким уровнем общей мутационной нагрузки, поэтому они плохо отвечают на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [15].

Открытие мутаций в гене EGFR совершило революцию в организации лечения пациентов с раком лёгкого. Появилось понимание, что по крайней мере некоторые разновидности РЛ поддаются лечению – до появления gefитиниба и эрлотиниба многие онкологи скептически относились к самой возможности системной терапии этого заболевания. Возникла потребность в морфологической дискриминации между аденокарциномами и другими разновидностями немелкоклеточного рака лёгкого – это оказалось необходимым для отбора пациентов на молекулярное тестирование. Врачи стали обращать больше внимание на пол, возраст и анамнез курения пациентов. На фоне успешного применения ингибиторов EGFR стали учащаться случаи метастазирования РЛ в мозг – оказалось, что подобные ситуации не являются абсолютно фатальными и могут длительное время контролироваться при помощи радиохирургии [23]. И, наконец, возникли представления о важности клинического анализа характера прогрессирования заболевания на фоне применяемой терапии – именно для gefитиниба было показано, что в случаях относительно медленного роста опухоли при угасании эффекта от препарата отмена данной терапии далеко не всегда является правильным решением. В настоящее время многие пациенты с EGFR-мутированным РЛ продолжают получать лечение gefитинибом даже на фоне возобновления увеличения размеров опухолевых очагов [33].

Транслокации генов ALK и ROS1

Открытие транслокаций ALK и ROS1 является вторым по значимости событием в лечении РЛ после идентификации мутаций EGFR. Удивительно, что разработка методов лечения опухолей, содержащих перестройки в генах ALK и ROS1, также обязана череде случайных совпадений.

Историю вопроса следует начинать с создания препарата кризотиниб, который вошёл в клинические испытания в качестве ингибитора рецепторной

тирозинкиназы MET [18]. Сама идея поиска ингибиторов MET основывалась на том факте, что многие карциномы лёгкого характеризуются амплификацией и гиперэкспрессией данного онкогена. В ходе испытаний первой фазы кризотиниб изначально продемонстрировал клинический эффект лишь у одного пациента с РЛ. Удивительно, но опухоль, полученная от этого пациента, не содержала никаких признаков активации гена MET. Руководители клинических испытаний кризотиниба обратили внимание на 2 обстоятельства: во-первых, разработчики препарата знали, что кризотиниб обладает активностью не только по отношению к киназе MET, но и к киназам ALK и ROS1; во-вторых, испытаниям кризотиниба сопутствовало совпадение: сразу 2 независимых исследовательских коллектива обнаружили, что небольшой процент карцином лёгкого содержит активирующую перестройку в гене ALK [42, 45]. Оставалось проверить единственную ответившую на лечение карциному на предмет наличия данной транслокации – оказалось, что именно она была причиной столь выраженного лечебного эффекта.

Эти наблюдения послужили толчком для клинических испытаний, в ходе которых была продемонстрирована эффективность кризотиниба в отношении опухолей с перестройками ALK, а несколько лет спустя – с транслокациями гена ROS1 [24, 44]. В середине этого десятилетия появились другие препараты, предназначенные для лечения этих разновидностей РЛ [40].

Транслокации гена ALK наблюдаются в 4–8% аденокарцином лёгкого. Они характеризуются полной реципрокностью с мутациями в гене EGFR, поэтому ALK-тестирование зачастую выполняется после исключения наличия в опухоли генетического повреждения EGFR. Как и в случае EGFR, перестройки ALK крайне редко встречаются в плоскоклеточных раках, поэтому на тестирование направляются преимущественно аденокарциномы лёгкого. Существенно, что транслокации ALK заметно чаще наблюдаются у некурящих пациентов. Самая главная характеристика перестроек ALK – выраженная ассоциация с молодым возрастом пациентов. Если в общей выборке больных частота этих событий представляется невысокой, то у пациентов необычно молодого возраста (до 40–50 лет) эти мутации наблюдаются у весьма значительного числа заболевших. Рутинное выявление транслокаций ALK связано с определёнными трудностями технического характера. До недавнего времени в Европе и США в качестве основного метода ALK-диагностики рассматривалась флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Применение этого метода осложнялось его крайне высокой стоимостью и трудоёмкостью, а также достаточно жёсткими требованиями к качеству морфологического материала. Для предварительного отбора препаратов на исследования зачастую практикуется использование иммуногистохимического анализа экспрессии ALK. Наиболее жизнеспособной

альтернативой FISH является ПЦР-анализ, который, в отличие от упомянутых выше подходов, позволяет выявлять не только сам факт наличия транслокации, но и генотипировать её вариант [19].

Перестройки гена ROS1 наблюдаются в несколько раз реже транслокаций ALK – их совокупная частота составляет примерно 1,5%. ROS1-транслоцированные новообразования отличаются полным сходством своих характеристик с ALK-позитивными РЛ – для них характерны молодой возраст, железистая гистология и отсутствие связи с курением. Диагностика перестроек РЛ сталкивается с такими же затруднениями, как и тестирование ALK [28]. Результаты, полученные в ходе клинических испытаний кризотиниба в отношении карцином лёгкого с перестройками ROS1, превосходят по показателям эффективности препарата все известные исследования по лекарственному лечению РЛ [44].

Мутации в гене BRAF

Мутации в гене BRAF были выявлены в ходе целенаправленного скрининга опухолей различных локализаций на предмет возможной активации различных киназ. Основу этим исследованиям положили успехи в разработке инновационных фармакологических препаратов – специфических аналогов АТФ, способных избирательно ингибировать отдельные протеинкиназы. В 2002 году было установлено, что мутации BRAFV600E встречаются примерно в половине случаев меланом [10]. Это открытие стало отправной точкой для разработки ингибиторов мутированного BRAF – вемурафениба и дабрафениба. Последующие исследования выявили, что мутации BRAF наблюдаются не только в меланомах, но и в опухолях других локализаций, правда, со значительно меньшей частотой [46].

Эпидемиология мутаций BRAF в карциномах лёгкого изучена мало, в связи с редкостью этих событий. Мутации BRAFV600E наблюдаются примерно в 2–4% РЛ. Как и в случае других мутационных событий, их присутствие характерно исключительно для аденокарцином. Наблюдается также определённая ассоциация с отсутствием анамнеза курения, однако, различия между курильщиками и некурящими выражены в несколько меньшей степени, чем для EGFR, ALK и ROS1. Примечательно, что мутации BRAF встречаются примерно в равной пропорции у представителей разных возрастных групп. Наблюдается полная реципрокность этих событий в отношении других мутаций (EGFR, ALK, ROS1, MET, KRAS). BRAF-мутированные аденокарциномы лёгкого не демонстрируют каких-либо морфологических особенностей, отличающих их от других разновидностей железистых раков [6, 26].

Клинические испытания ингибиторов мутированного BRAF продемонстрировали хорошие результаты. Тем не менее, продолжительность эффекта этих препаратов измеряется всего несколькими месяцами,

т.к. карциномы лёгкого обладают способностью запускать компенсаторные сигнальные каскады. В связи с этим назначение ингибиторов BRAFV600E практически всегда комбинируется с применением ингибиторов киназы MEK [37, 38].

Следует принимать во внимание, что помимо мутации V600E, расположенной в экзоне 15, для опухолей лёгкого также характерны мутации в экзоне 11 гена BRAF. Эти мутации также достаточно редки – их частота измеряется несколькими процентами. В рутинной клинической практике диагностика этих мутаций не проводится, т.к. для них пока не разработано специфических лекарственных препаратов [29].

Мутации в гене MET

Примерно 3% карцином лёгкого характеризуются мутациями, которые приводят к утрате последовательностей экзона 14 при продукции соответствующего белка. При этом тирозинкиназный рецептор MET теряет способность к регулируемой деградации, опосредованной системой убиквитинов. Это приводит к избыточному накоплению продукта данного гена – опухоли с утратой экзона 14 гена MET демонстрируют резкое увеличение экспрессии рецептора, выявляемое иммуногистохимическим методом. Подобные мутации находятся в реципрокных взаимоотношениях с другими драйверными событиями – в некоторых выборах EGFR/ALK/ROS/KRAS-негативных карцином лёгкого их частота достигает 20%. Степень ассоциации мутаций в гене MET с анамнезом курения остаётся предметом для изучения. Опухоли, возникающие за счёт утраты последовательностей экзона 14 в продукте гена MET, демонстрируют хороший ответ на терапию кризотинибом [2, 25, 35].

Значительно более затруднительным представляется вопрос о причастности амплификаций онкогена MET к патогенезу РЛ. В частности, выявлены случаи сосуществования экстракопий данного онкогена с другими драйверными мутациями – по-видимому, амплификация MET в подобных опухолях не является каузативным событием. В то же время, продемонстрированы случаи амплификации MET, ассоциированные с клиническим ответом на терапию ингибиторами данного рецептора [5, 43].

Недавно были установлены случаи транслокаций, приводящие к высвобождению киназного домена MET из-под регуляторного контроля. Подобные опухоли представляют интерес для назначения MET-специфической терапии [7].

Мутации в гене KRAS

Драйверные мутации в генах семейства RAS были открыты более трёх десятилетий назад. Несмотря на это, до сих пор не удаётся разработать специфических и эффективных ингибиторов мутированных белков KRAS и NRAS. Стратегия прорыва в понимании и лечении рака, принятая по инициативе бывшего

вице-президента США Дж. Байдена, рассматривает разработку ингибиторов белков RAS в качестве одного из приоритетов [22].

Мутации в генах семейства RAS наблюдаются примерно у 15–30% пациентов с раком лёгкого. Считается, что мутации KRAS ассоциированы с анамнезом курения, хотя это утверждение является истинным лишь отчасти. Действительно, если мы будем рассматривать опухоли у курящих пациентов, то примерно треть из них окажется RAS-мутированными. Более того, значительная часть мутаций будет представлена заменой KRASG12C, которая отражает экспозицию к канцерогенам табачного дыма. По сути, мутации KRAS являются единственной частой разновидностью генетических повреждений, наблюдаемых у курильщиков [11].

Совсем другое распределение мутаций наблюдается у некурящих. Нужно помнить, что мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF и KRAS являются взаимоисключающими событиями. При этом более трети РЛ у некурящих приходится на мутации EGFR, ещё 8% – на транслокации ALK, несколько процентов – на другие события. Если мы будем учитывать встречаемость мутаций не в общей выборке некурящих пациентов с РЛ, а только у EGFR/ ALK/ ROS1/ BRAF/ MET-негативных пациентов, то этот показатель приблизится к таковому у курильщиков. Интересно, что спектр замен в «горячих» кодонах генов RAS у некурящих пациентов с РЛ отличается от такового у курильщиков [41].

Какое практическое значение имеют эти сведения? В последние годы по отношению к пациентам с KRAS-мутированным РЛ проводились клинические испытания ингибиторов киназы MEK, которые оказались не вполне успешными [21]. Тем не менее, интерес к мутированным генам RAS остаётся очень высоким – есть надежда, что подобные пациенты смогут участвовать в новых клинических испытаниях. Существенно, что тест на KRAS-мутацию может играть роль внутреннего контроля, по крайней мере в карциномах у некурящих пациентов: если в отсутствие мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF и MET обнаруживается мутация KRAS, то молекулярный анализ опухоли можно считать завершённым. Напротив, полное отсутствие каких-либо известных драйверных мутаций является достаточно редким событием и заставляет задуматься либо о технических погрешностях анализа, либо о целесообразности выполнении нестандартных тестов (например, анализа амплификации и экспрессии гена HER2).

Совокупная мутационная нагрузка

Опухолевые клетки характеризуются присутствием десятков и сотен соматических мутаций. Многие из них не играют непосредственной роли в патогенезе опухоли – в отличие от т.н. «драйверных» мутаций их называют «пассажирами». Более того, только часть мутаций является кодирующими, т.е. приводящими к изменению аминокислотной последовательности белков.

Опухоли лёгкого, возникающие у курильщиков, характеризуются колоссальным количеством мутаций – это связано с воздействием канцерогенов табачного дыма. Напротив, карциномы у некурящих и/или РЛ, ассоциированные с мутациями EGFR или ALK, отличаются достаточно низким количеством мутационных событий. Уровень мутационной нагрузки напрямую отражается на иммуногенности опухолей. Как следствие, вероятность ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в значительной мере зависит от совокупного количества мутаций (tumor mutation burden, TMB) [12].

Анализ данного показателя требует секвенирования всей кодирующей части генома в опухолевой и нормальной тканях – этот тест требует специального дорогостоящего оборудования и колоссальных затрат. В практической деятельности получение достоверных сведений об анамнезе курения является не менее ценным аргументом в пользу назначения иммунотерапии или отказа от неё, чем сложные молекулярные тесты [13].

Эволюция опухолей лёгкого в процессе лечения

Ещё одним колоссальным достижением молекулярной онкологии является прорыв в области изучения эволюции молекулярных портретов опухолей в процессе лечения. В целом, геном опухоли характеризуется высоким уровнем генетической нестабильности – с этим связана значительная молекулярная гетерогенность различных участков опухолевых очагов. Тем не менее, в отношении «драйверных» мутаций внутриопухолевая гетерогенность не является характерным событием – именно поэтому практически все диагностические мероприятия, применяемые в отношении рака лёгкого, ограничиваются исследованием единственного образца биопсийного материала [20].

В ходе естественного формирования и роста опухолевого очага накопление многих мутаций происходит более-менее случайным образом – многие из генетических событий создают «мутационный шум», но не участвуют напрямую в селекции опухолевых клонов. Ситуация кардинальным образом меняется при назначении лечения – в наибольшей степени эволюция опухолевых клонов при воздействии таргетной терапии изучена для EGFR-мутированных карцином лёгкого. На фоне эффективного системного лечения моментальное преимущество приобретают клоны клеток, обладающие способностью противостоять воздействию лекарственного препарата. В ряде случаев отдельные резистентные клетки предсуществуют уже в исходной опухоли, в других ситуациях они, возможно, возникают уже в процессе терапии. Появление резистентных клонов, по-видимому, не является линейным процессом – в первые часы или дни после начала лекарственного воздействия происходит экспрессионное перепо-

граммирование некоторых клеток, позволяющее им пережить лекарственную нагрузку и сформировать резервуар для апробации новых генетических событий [16].

Основным механизмом приобретения резистентности к гефитинибу и эрлотинибу является появление второй мутации в гене EGFR – T790M. Эта мутация изменяет конформацию рецептора и уменьшает его связывание с лекарственным препаратом. Аллель T790M наблюдается примерно в 50% РЛ, резистентных к ингибиторам EGFR первого поколения. Для T790M-мутированных карцином лёгкого создан новый ингибитор EGFR – препарат осимертиниб. Он уже успешно прошёл клинические испытания и зарегистрирован к применению. Помимо экспансии T790M-позитивных клонов, резистентность РЛ к терапии ингибиторами EGFR обеспечивается и другими генетическими событиями, например, амплификацией онкогенов MET и HER2, мутациями в генах семейства RAS и т.д. Описаны случаи возникновения разных гефитиниб-резистентных мутаций в различных опухолевых очагах, полученных от одного и того же пациента на фоне анти-EGFR терапии. Сходные по своей сути процессы обнаружены в отношении других РЛ-специфических мутированных белков и их ингибиторов, в частности, ALK, ROS1, MET и т.д. [27].

Диагностика мутаций, возникающих в процессе приобретения резистентности опухоли к терапии, имеет колоссальное клиническое значение, но при этом сталкивается с вполне очевидными трудностями, а именно с необходимостью повторных биопсий множественных метастатических очагов. В качестве компромиссного подхода для мониторинга биологических характеристик опухолевого клона в процессе лечения зачастую применяется жидкостная биопсия.

Жидкостная биопсия

Жидкостная биопсия подразумевает комплекс методов, направленных на выявление и анализ опухолевых клеток или их фрагментов в жидкостных средах организма (крови, моче, слюне, мокроте и т.д.). Для пациентов с РЛ наиболее изученным аспектом в этой области является анализ циркулирующей ДНК, попадающей в плазму непосредственно из опухолевых клеток. В реальной практике жидкостная биопсия сталкивается со значительными трудностями: в частности, она является эффективной только в тех случаях, когда у пациента наблюдается уже достаточно большой объём опухолевых очагов, в то время как для анализа маленьких опухолей у данного метода не хватает чувствительности. Другим интересным моментом является тот факт, что выделение опухолевой ДНК в кровотоки характерно преимущественно для плоскоклеточных раков, т.е. для той разновидности РЛ, при которой не наблюдается большого количества «полезных» мутаций. Напротив, аденокарциномы, которые представляют наибольший интерес для тар-

гетной терапии, отличаются низким содержанием циркулирующей ДНК в плазме [1].

В теории, жидкостная биопсия иногда позволяет установить мутационный статус опухолевого очага ещё на этапе формирования первичной опухоли. Однако никакой необходимости в применении подобного теста в данной ситуации нет. Действительно, в распоряжении онкологов практически всегда имеются образцы опухолевой ткани, либо в виде морфологического, либо в виде цитологического препаратов. И те, и другие позволяют выполнить анализ со 100%-ой степенью достоверности. Жидкостная биопсия является косвенным методом – она анализирует не сам опухолевый материал, а его фрагменты. Соответственно, чувствительность этого метода достигает ориентировочно 50%, т.е. даже в идеальной ситуации мутированная циркулирующая ДНК выявляется лишь у половины пациентов с присутствием мутаций в опухолевой ткани. Жидкостная биопсия работает на грани возможностей методов детекции нуклеиновых кислот – это создаёт риски получения не только ложно-отрицательных, но и ложно-положительных результатов.

Ситуация в корне меняется, если мы говорим о молекулярной диагностике РЛ при прогрессировании заболевания на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ. Если первичная диагностика онкологического заболевания всегда подразумевает необходимость биопсии опухолевого очага, то выполнение повторных биопсий в процессе лечения не относится к стандартным мероприятиям. Помимо естественных технических и деонтологических затруднений, сопряжённых с многократным анализом метастатических очагов, следует помнить, что в связи с существованием множества альтернативных механизмов приобретения резистентности к терапии анализ единичного участка прогрессирующей опухоли может не отражать всей комплексности этого процесса. Именно поэтому жидкостная биопсия может являться привлекательным диагностическим подходом, например, при выборе второй линии терапии: использование анализа циркулирующей ДНК не сопряжено со страданиями пациента и, по крайней мере, в теории, позволяет получить интегральную информацию о молекулярных характеристиках прогрессирующих опухолевых очагов. В настоящее время жидкостная биопсия стала широко применяться для диагностики мутаций EGFR T790M при решении вопроса о целесообразности назначения осимертиниба.

Существуют экспериментальные разработки, направленные на адаптацию жидкостной биопсии к ранней диагностике РЛ. В частности, большой резонанс вызвала работа Cohen et al. [8], в которой пациенты со злокачественными новообразованиями ранних стадий тестировались с применением комплекса белковых и мутационных маркеров. Практическая применимость подобных разработок будет установлена в самые ближайшие годы.

Список литературы

1. Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sporer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Karebt S., Shah R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N., Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarzer R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hackshaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. // *Nature*. – 2017. – Vol. 545, № 7655. – P. 446–451.
2. Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P., Heng J.C., Dahlberg S.E., Jänne P.A., Verma S., Christensen J., Hammerman P.S., Sholl L.M. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 721–30.
3. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. // *Oncologist*. – 2002. – Vol. 7, Suppl 4. – P. 2–8.
4. Burton A. What went wrong with Iressa? // *Lancet Oncol*. – 2002. – Vol. 3, № 12. – P. 708.
5. Caparica R., Yen C.T., Coudry R., Ou S.I., Varela-Garcia M., Camidge D.R., de Castro G. Jr. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. // *J Thorac Oncol*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 141–144.
6. Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Jänne P.A. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. // *Clin Cancer Res*. – 2013. – Vol. 19, № 16. – P. 4532–40.
7. Cho J.H., Ku B.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Park K., Ahn M.J. KIF5B-MET Gene Rearrangement with Robust Antitumor Activity in Response to Crizotinib in Lung Adenocarcinoma. // *J Thorac Oncol*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e29–e31.
8. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Broune J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettgowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. // *Science*. – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930.
9. D'Arcangelo M., D'Incecco A., Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. // *Future Oncol*. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 699–711.
10. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. // *Nature*. – 2002. – Vol. 417, № 6892. – P. 949–54.
11. Dogan S., Shen R., Ang D.C., Johnson M.L., D'Angelo S.P., Paik P.K., Brzostowski E.B., Riely G.J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. // *Clin Cancer Res*. – 2012. – Vol. 18, № 22. – P. 6169–77.
12. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zaburak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rekhman N., Olah Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Causbi J.X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Merghoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378, № 21. – P. 1976–1986.
13. Fujimoto D., Yoshioka H., Kataoka Y., Morimoto T., Kim Y.H., Tomii K., Ishida T., Hirabayashi M., Hara S., Ishitoko M., Fukuda Y., Hwang M.H., Sakai N., Fukui M., Nakaji H., Morita M., Mio T., Yasuda T., Sugita T., Hirai T. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. // *Lung Cancer*. – 2018. – Vol. 119. – P. 14–20.
14. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R.P., Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21, № 12. – P. 2237–46.
15. Garassino M.C., Gelibter A.J., Grossi F., Chiari R., Parra H.S., Cascinu S., Cognetti F., Turci D., Blasi L., Bengala C., Mini E., Baldini E.E., Quadrini S., Ceresoli G.L., Antonelli P., Vasile E., Pinto C., Fasola G., Galetta D., Macerelli M.,

Giannarelli D., Lo Russo G., de Marinis F. Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small-cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. // J Thorac Oncol. – 2018. (In press).

16. Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Marwka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Sravagna G., Hu H., Raof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. // Nat Med. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 262–9.

17. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozbemyako V.B., Vodolazbskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.Sh., Varinova A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyeu I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. // Mol Diagn Ther. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 401–6.

18. Iwama E., Okamoto I., Harada T., Takayama K., Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. // Onco Targets Ther. – 2014. – Vol. 7. – P. 375–85.

19. Iyevleva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharisski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. Novel ALK fusion partners in lung cancer. // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 362, № 1. – P. 116–21.

20. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., James S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackball F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2017. Vol. 376, № 22. – P. 2109–2121.

21. Janne P.A., van den Heuvel M.M., Barlesi F., Cobo M., Mazieres J., Crinò L., Orlov S., Blackball F., Wolf J., Garrido P., Poltoratskiy A., Mariani G., Gbiorgi D., Kilgour E., Smith P., Kohlmann A., Carlile D.J., Lawrence D., Bowen K., Vansteenkiste J. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 18. – P. 1844–1853.

22. Kaiser J., Couzin-Frankel J. Biomedical research. Biden seeks clear course for his cancer moonshot. // Science. – 2016. – Vol. 351, № 6271. – P. 325–6.

23. Khandekar M.J., Piotrowska Z., Willers H., Sequist L.V. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors and Radiation in the Management of Brain Metastases from EGFR Mutant Lung Cancers. // Oncologist. – 2018. (In press).

24. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G., Ou S.H., Dezube B.J., Janne P.A., Costa D.B., Varela-Garcia M., Kim W.H., Lynch T.J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J.A., Sequist L.V., Tan W., Gandbi L., Mino-Kenudson M., Wei G.C., Shreeve S.M., Ratain M.J., Settleman J., Christensen J.G., Haber D.A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G.I., Clark J.W., Iafrate A.J. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, № 18. P. 1693–703.

25. Lee G.D., Lee S.E., Oh D.Y., Yu D.B., Jeong H.M., Kim J., Hong S., Jung H.S., Oh E., Song J.Y., Lee M.S., Kim M., Jung K., Kim J., Shin Y.K., Choi Y.L., Kim H.R. MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. // J Thorac Oncol. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 1233–1246.

26. Leonetti A., Facchinetti F., Rossi G., Minari R., Conti A., Friboulet L., Tiseo M., Planchard D. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 66. – P. 82–94.

27. Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 65. – P. 1–10.

28. Lin J.J., Shaw A.T. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. // J Thorac Oncol. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. 1611–1625.

29. Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. // J Thorac Oncol. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1669–74.

30. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350, № 21. – P. 2129–39.

31. McIntyre A., Ganti A.K. Lung cancer-A global perspective. // J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 115, № 5. – P. 550–554.

32. Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. // Oncology. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 231–8.

33. Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninova M.M., Zburavlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. // *Oncol Res Treat.* – 2016. – Vol. 39, № 10. – P. 605–614.
34. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. // *Science.* – 2004. – Vol. 304, № 5676. – P. 1497–500.
35. Paik P.K., Drilon A., Fan P.D., Yu H., Rekhtman N., Ginsberg M.S., Borsu L., Schultz N., Berger M.F., Rudin C.M., Ladanyi M. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5, № 8. – P. 842–9.
36. Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. // *Proc Natl AcadSci USA.* – 2004. – Vol. 101, № 36. – P. 13306–11.
37. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A.M. Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 984–993.
38. Planchard D., Kim T.M., Mazieres J., Quoix E., Riely G., Barlesi F., Souquet P.J., Smit E.F., Groen H.J., Kelly R.J., Cho B.C., Socinski M.A., Pandite L., Nase C., Ma B., D'Amelio A. Jr., Mookerjee B., Curtis C.M. Jr., Johnson B.E. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 642–50.
39. Ranson M., Hammond L.A., Ferry D., Kris M., Tullo A., Murray P.I., Miller V., Averbuch S., Ochs J., Morris C., Feyereislova A., Swaisland H., Rowinsky E.K. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 9. – P. 2240–50.
40. Ricciuti B., De Giglio A., Mecca C., Arcuri C., Marini S., Metro G., Baglivo S., Sidoni A., Bellezza G., Crinò L., Chiari R. Precision medicine against ALK-positive non-small cell lung cancer: beyond crizotinib. // *Med Oncol.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 72.
41. Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D., Marks J., Li A., Cbitale D.A., Nafa K., Riedel E.R., Hsu M., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 18. – P. 5731–4.
42. Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y., Tan Z., Stokes M., Sullivan L., Mitchell J., Wetzel R., Macneill J., Ren J.M., Yuan J., Bakalarski C.E., Villen J., Kornhauser J.M., Smith B., Li D., Zhou X., Gygi S.P., Gu T.L., Polakiewicz R.D., Rush J., Comb M.J. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. // *Cell.* – 2007. – Vol. 131, № 6. – P. 1190–203.
43. Schildhaus H.U., Schultheis A.M., Rüschoff J., Binot E., Merkelbach-Bruse S., Fassunke J., Schulte W., Ko Y.D., Schlesinger A., Bos M., Gardizi M., Engel-Riedel W., Brockmann M., Serke M., Gerigk U., Hekmat K., Frank K.F., Reiser M., Schulz H., Krüger S., Stoelben E., Zander T., Wolf J., Buettner R. MET amplification status in therapy-naive adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. // *Clin Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 907–15.
44. Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J., Camidge D.R., Solomon B.J., Salgia R., Riely G.J., Varella-Garcia M., Shapiro G.I., Costa D.B., Doebele R.C., Le L.P., Zheng Z., Tan W., Stephenson P., Shreeve S.M., Tye L.M., Christensen J.G., Wilner K.D., Clark J.W., Iafrate A.J. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 21. – P. 1963–71.
45. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sobara Y., Sugiyama Y., Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. // *Nature.* – 2007. – Vol. 448, № 7153. – P. 561–6.
46. Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular Tests for the Choice of Cancer Therapy. // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, № 32. – P. 4794–4806.
47. Wynder E.L., Muscat J.E. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. // *Environ Health Perspect.* – 1995. – Vol. 103, Suppl 8. – P. 143–8.

References

1. Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambrana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sponer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Karebt S., Shah R., Joseph L., Marie Quimm A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N.,

Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hackshaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017 Apr 26; 545(7655): 446-451.

2. Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P., Heng J.C., Dahlberg S.E., Jänne P.A., Verma S., Christensen J., Hammerman P.S., Sholl L.M. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1; 34(7): 721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4.

3. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002; 7 Suppl 4: 2-8.

4. Burton A. What went wrong with Iressa? *Lancet Oncol*. 2002 Dec; 3(12): 708.

5. Caparica R., Yen C.T., Coudry R., Ou S.I., Varella-Garcia M., Camidge D.R., de Castro G. Jr. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan; 12(1): 141-144. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.116. Epub 2016 Sep 21.

6. Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Jänne P.A. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15; 19(16): 4532-40.

7. Cho J.H., Ku B.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Park K., Ahn M.J. KIF5B-MET Gene Rearrangement with Robust Antitumor Activity in Response to Crizotinib in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018 Mar; 13(3): e29-e31.

8. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18.

9. D'Arcangelo M., D'Incecco A., Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2013 May; 9(5): 699-711.

10. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shiple J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27; 417(6892): 949-54.

11. Dogan S., Shen R., Ang D.C., Johnson M.L., D'Angelo S.P., Paik P.K., Brzostowski E.B., Riely G.J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15; 18(22): 6169-77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265. Epub 2012 Sep 26.

12. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zaburak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rekhtman N., Olab Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Causbi J.X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Mergoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 24; 378(21): 1976-1986.

13. Fujimoto D., Yoshioka H., Kataoka Y., Morimoto T., Kim Y.H., Tomii K., Isbida T., Hirabayashi M., Hara S., Ishitoko M., Fukuda Y., Hwang M.H., Sakai N., Fukui M., Nakaji H., Morita M., Mio T., Yasuda T., Sugita T., Hirai T. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2018 May; 119: 14-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017. Epub 2018 Mar 2.

14. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R.P., Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15; 21(12): 2237-46.

15. Garassino M.C., Gelibter A.J., Grossi F., Chiari R., Parra H.S., Cascinu S., Cognetti F., Turci D., Blasi L., Bengala C., Mini E., Baldini E.E., Quadri S., Ceresoli G.L., Antonelli P., Vasile E., Pinto C., Fasola G., Galetta D., Macerelli M., Giannarelli D., Lo Russo G., de Marinis F. Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small-cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. *J Thorac Oncol*. 2018 (in press). doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.025. [Epub ahead of print].

16. Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Marwka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raoof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med*. 2016 Mar; 22(3): 262-9.

17. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozbemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.Sh., Barinov A.A.,

Моттаева М.С., Aleksakhina S.N., Tsimafeyev I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016 Aug; 20(4): 401-6.

18. Iwata E., Okamoto I., Harada T., Takayama K., Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2014 Mar 5; 7: 375-85. doi: 10.2147/OTT.S38868. eCollection 2014.

19. Iyevleva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharisski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. Novel ALK fusion partners in lung cancer. *Cancer Lett.* 2015 Jun 28; 362(1): 116-21.

20. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., James S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hacksbaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1; 376(22): 2109-2121.

21. Jänne P.A., van den Heuvel M.M., Barlesi F., Cobo M., Mazieres J., Crinò L., Orlov S., Blackhall F., Wolf J., Garrido P., Poltoratskiy A., Mariani G., Gbiorgiu D., Kilgour E., Smith P., Koblmann A., Carlile D.J., Lawrence D., Bowen K., Vansteenkiste J. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 9; 317(18): 1844-1853.

22. Kaiser J., Couzin-Frankel J. Biomedical research. Biden seeks clear course for his cancer moonshot. *Science.* 2016 Jan 22; 351(6271): 325-6. doi: 10.1126/science.351.6271.325.

23. Khandekar M.J., Piotrowska Z., Willers H., Sequist L.V. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors and Radiation in the Management of Brain Metastases from EGFR Mutant Lung Cancers. *Oncologist.* 2018 (in press).

24. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G., Ou S.H., Dezube B.J., Jänne P.A., Costa D.B., Varella-Garcia M., Kim W.H., Lynch T.J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J.A., Sequist L.V., Yan W., Gandbi L., Mino-Kenudson M., Wei G.C., Shreeve S.M., Ratain M.J., Settleman J., Christensen J.G., Haber D.A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G.I., Clark J.W., Iafrate A.J. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28; 363(18): 1693-703.

25. Lee G.D., Lee S.E., Oh D.Y., Yu D.B., Jeong H.M., Kim J., Hong S., Jung H.S., Oh E., Song J.Y., Lee M.S., Kim M., Jung K., Kim J., Shin Y.K., Choi Y.L., Kim H.R. MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. *J Thorac Oncol.* 2017 Aug; 12(8): 1233-1246. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.031. Epub 2017 May 10.

26. Leonetti A., Facchinetti F., Rossi G., Minari R., Conti A., Friboulet L., Tiseo M., Planchard D. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Picking another brick in the wall. *Cancer Treat Rev.* 2018 May; 66: 82-94.

27. Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev.* 2018 Apr; 65: 1-10.

28. Lin J.J., Shaw A.T. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov; 12(11): 1611-1625.

29. Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2014 Nov; 9(11): 1669-74. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.

30. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350(21): 2129-39.

31. McIntyre A., Ganti A.K. Lung cancer-A global perspective. *J Surg Oncol.* 2017 Apr; 115(5): 550-554.

32. Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Onkologie.* 2010; 33(5): 231-8.

33. Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninov M.M., Zburavlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. *Oncol Res Treat.* 2016; 39(10): 605-614.

34. Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004 Jun 4; 304(5676): 1497-500.

35. Paik P.K., Drilon A., Fan P.D., Yu H., Rekhtman N., Ginsberg M.S., Borsu L., Schultz N., Berger M.F., Rudin C.M., Ladanyi M. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* 2015 Aug; 5(8): 842-9.