

¹ Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)

² Научно-исследовательский
институт онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова»
(Санкт-Петербург, Россия)

³ СЗГМУ им. И.И. Мечникова
(Санкт-Петербург, Россия)

⁴ Башкирский
государственный
медицинский Университет
Минздрава РФ
(Уфа, Россия)

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ EGFR: НОВЫЕ АСПЕКТЫ*

М.Л. Степанова¹, Л.В. Халикова⁴, А.С. Жабина^{1,2}, Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

EVOLUTION OF DRUG THERAPY FOR LUNG CANCER WITH EGFR INHIBITORS: NEW ASPECTS

М.Л. Степанова¹

*Врач-онколог,
отделение биотерапии СПбКНЦСВМП(О).*

Л.В. Халикова⁴

*Ассистент,
кафедра гистологии,
Башкирский государственный медицинский
университет Минздрава РФ,
Уфа, ул. Ленина, 3.*

А.С. Жабина^{1,2}

*Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
отделение биотерапии СПбКНЦСВМП(О).*

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

*Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: moiseenkofov@gmail.com.*

М.Л. Степанова¹

*Oncologist of the Department of Biotherapy,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).*

L.V. Kbalicova⁴

*Assistant,
Department of Histology,
Bashkir State Medical University,
Ufa, ul. Lenina, 3.*

A.S. Zhabina^{1,2}

*Candidate of Medicine,
Oncologist of the Department of Biotherapy,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).*

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

*Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, St. Petersburg, Leningradskaya st., 68A.
E-mail: moiseenkofov@gmail.com.*

* Работа проведена при поддержке гранта RUSSCO/RakFond2018-01-YS-ECL.

Одним из главных событий за последние 20 лет в лечении НМРЛ – открытие у части пациентов активирующих мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) достоверно улучшили как частоту объективного ответа, время до прогрессирования, так общую выживаемость.

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) у больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR, через 8–12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR. Среди большого числа выявленных молекулярных нарушений, определяющих потерю чувствительности опухоли к терапии, наиболее частым является появление мутации T790M EGFR. Первым таргетным препаратом, который был одобрен для клинического применения у больных НМРЛ, ранее получавших ИТК EGFR, стал осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который связывается с цистеином в 797 позиции тирозинкиназы EGFR. Одним из ключевых аспектов является то, что лечение EGFR+ НМРЛ во второй линии могут получить только 73–77% больных, т.к. часть больных может погибнуть от прогрессирования процесса на фоне первой линии терапии ИТК 1-го или 2-го поколения или по объективному статусу не подходить под критерии назначения осимертиниба. В обзоре также будут представлены клинические случаи применения осимертиниба, как в первой, так и во второй линии лекарственной терапии у EGFR+ НМРЛ.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, рецептор эпидермального фактора роста, таргетная терапия, осимертиниб.*

One of the main events in the last 20 years in the treatment of NSCLC is the discovery in some patients of activating mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). The use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) significantly improved both the frequency of the objective response, the time to progression, and overall survival.

When applying the 1st and 2nd generation EGFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) in patients with NSCLC associated with EGFR mutations, after 8–12 months, resistance to EGFR TKI therapy develops. Among the large number of identified molecular disorders that determine the loss of sensitivity of the tumor to therapy, the most frequent is the appearance of the T790M EGFR mutation. The first targeted drug that was approved for clinical use in patients with NSCLC who had previously received EGFR TKI was osimertinib, an irreversible third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor that binds to cysteine at 797 position of the EGFR tyrosine kinase. One of the key aspects is that only 73–77% of patients can receive treatment for EGFR+ NSCLC in the second line, since some patients may die from the progression of the process against the background of first-line or second-generation TKI therapy or objective status not meeting the criteria for prescribing osimertinib. The review will also present the clinical cases of the use of osimertinib, both in the first and in the second line of drug treatment in EGFR NSCLC.

Keyword: *non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, targeted therapy, osimertinib.*

Рак легкого (РЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [1]. Учитывая характер течения заболевания, биологические особенности, позднее проявление клинических симптомов при опухолях легкого, у 70% пациентов на момент верификации диагноза выявляют местнораспространенный или метастатический процесс, который не подлежит радикальному лечению [7]. Кроме того, у 30–60% пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после комбинированного лечения развивается прогрессирование заболевания [2–6]. Аденокарцинома является наиболее частым гистологическим вариантом НМРЛ и составляет более половины всех случаев. У этой категории пациентов могут быть выявлены активирующие мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET* и *BRAF* – для каждой из которых существуют или находятся в разных фазах исследования таргетные лекарственные препараты [8].

Важно, что частота молекулярных нарушений EGFR различается между представителями различных рас: 40–60% у представителей монголоидной расы [9–11], 15–20% европеоидной расы [12]. Анализ опухолевого материала у 10607 пациентов в российской популяции, а также ретроспективный анализ

нескольких тысяч больных НМРЛ на наличие мутаций EGFR позволил выделить молекулярные подтипы и их некоторые клинические характеристики. Наиболее распространены мутации в 19 и 21 (L858R) экзонах, которые составляют 50% и 40% от всех пациентов EGFR+ НМРЛ соответственно [4]. Кроме того, в 10% случаев с помощью секвенирования могут быть определены и более редкие молекулярные нарушения (G718X, L861Q, S768I). Например, мутация S768I располагается в 20 экзоне и встречается в 1,5–3% случаев EGFR+ НМРЛ [13].

Наличие активирующих мутаций в гене EGFR коррелирует с некоторыми клиническими характеристиками. Так, подобные молекулярные нарушения чаще возникают у некурящих женщин, представителей монголоидной расы [14].

Селективное ингибирование тирозинкиназы EGFR продемонстрировало клинические преимущества. В большинстве проспективных исследований первой волны проводились сравнения 1-го и 2-го поколений ИТК с цитостатической терапией на основе платины. Все эти работы доказали преимущество таргетной терапии по частоте объективных ответов и по времени до прогрессирования заболевания (табл. 1).

Обоснованность проведения в первой линии таргетной терапии у пациентов с наличием активи-

Таблица 1.

Непрямое сравнение ИТК 1-го, 2-го поколений в первой линии терапии распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Исследование	Количество пациентов EGFR+	Частота объективного ответа (ИТК-ХТ), %	ВДП (ИТК-ХТ), мес.	ОВ (ИТК-ХТ), мес.
First-signal (Гефитиниб vs Гемцитабин/ Цисплатин)	27	84 vs 37	8,4 vs 6,7	30,6 vs 26,5
IPASS (Гефитиниб vs Карбоплатин/ Паклитаксел)	261	71 vs 47	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
NEJGS002 (Гефитиниб vs Карбоплатин/ Паклитаксел)	228	74 vs 31	10,8 vs 5,4	27,7 vs 26,6
WJTOG3405 (Гефитиниб vs Цисплатин/ Доцетаксел)	172	62 vs 32	9,2 vs 6,3	34,8 vs 37,3
OPTIMAL (Эрлотиниб vs Гемцитабин/ Карбоплатин)	165	83 vs 36	13,7 vs 4,6	22,8 vs 27,2
EURTACC (Эрлотиниб vs Карбоплатин/ Гемцитабин or Цисплатин/ Доцетаксел)	174	58 vs 15	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5
Lux – Lung 3 (Афатиниб vs Пеметрексед/ Цисплатин)	345	60,8 vs 22,1	13,6 vs 6,9	31,57 vs 28,16
Lux –Lung 6 (Афатиниб vs Гемцитабин/ Цисплатин)	364	67 vs 23	11 vs 5,6	23,6 vs 23,5

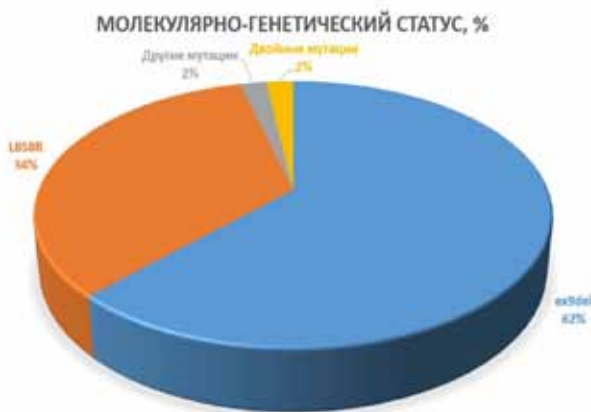


Рис. 1. Распределение молекулярных нарушений в гене EGFR у больных СПБКНПЦСВП(о)

рующих мутаций в гене EGFR не вызывает сомнения. Поэтому большинство современных работ, направленных на исследование клинической активности новых таргетных препаратов, в качестве группы сравнения, используют ИТК 1-го поколения.

Прямое сравнение ИТК 1-го и 2-го поколения в первой линии НМРЛ с мутацией в гене EGFR проводи-

лось в открытом, рандомизированном исследовании IIВ фазы LUX-LUNG 7, в котором сравнивали эффективность и безопасность гефитиниба и афатиниба. В исследование включено 319 пациентов с EGFR+ НМРЛ. Результаты показали примерно одинаковую частоту контроля заболевания (91% vs 87%) и время до прогрессирования (ВДП), которое составило 11,0 мес. в группе афатиниба и 10,9 мес. в группе гефитиниба [15]. Тем не менее, некоторое преимущество афатиниба заключалось в большей глубине ответа и, как следствие, в большем проценте пациентов, продолжавших таргетную терапию после достижения медианы ВДП. Однако при сравнении токсичности афатиниб обладает менее благоприятным профилем, чем гефитиниб. Наиболее часто возникающие НЯ: диарея (13% vs 1%), акнеподобная сыпь (9% vs 3%), повышение трансаминаз (14% vs 0%). Серьезные НЯ были зарегистрированы в 11% случаев в группе афатиниба, и 4% в группе гефитиниба [15]. Другое мультицентровое, открытое, проспективное исследование ARCHER 1050 сравнивало дакомитиниб и гефитиниб в первой линии лечения EGFR+ НМРЛ [16]. Было включено 452 пациента. ВДП составило 14,7 мес. в группе дакомитиниба и 9,7 мес. в группе

гефитиниба. При сравнении осложнений на фоне лечения, дакомитиниб продемонстрировал более высокую частоту нежелательных явлений по сравнению с гефитинибом [16].

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) у больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR, через 8–12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR. Среди большого числа выявленных молекулярных нарушений, определяющих потерю чувствительности опухоли к терапии, наиболее частым является появление мутации. Вопрос о появлении этого молекулярного нарушения или его предсуществовании в минорной популяции опухолевых клеток еще до начала первой линии терапии остается открытым. Так, у небольшого числа пациентов (1–2%) мутация T790M может быть выявлена при первичном молекулярно-генетическом анализе [17–20].

Первым таргетным препаратом, который был одобрен для клинического применения у больных НМРЛ, ранее получавших ИТК EGFR стал осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который связывается с цистеином в 797 позиции тирозинкиназы EGFR.

В отличие от других ИТК 3-го поколения, осимертиниб обладает сниженным сродством к другим тирозинкиназам с гомологичными 797cys позиции EGFR, среди которых отдельно следует выделить рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) и рецептор инсулина (IR). Блокирование этих рецепторов приводит к развитию выраженной гипергликемии, из-за чего были остановлены исследования другого ИТК 3-го поколения роцилетиниба [21].

Доклинические исследования осимертиниба (AZD9291) показали, что препарат имеет три метаболита: непосредственно сам AZD9291, который обладает высокой специфичностью к тирозинкиназе EGFR с различными вариантами активирующих мутаций, в том числе и замене треонина на метионин в 790 позиции (T790M), и крайне невысоким сродством к неизменному рецептору дикого типа; AZD5104 – обладающий несколько более высоким сродством к неизменному рецептору, а также AZD7550, который обладает наибольшим сродством к тирозинкиназе с L858R/ T790M. Концентрация дополнительных фармакологически активных метаболитов не превышает 20% [22]. Осимертиниб также показал эффективность в том числе при редких мутациях в гене *EGFR*, таких как G719S, L861Q, ex19ins, что, вне всякого сомнения, расширяет показания для клинического изучения препарата [23–26].

Крайне важные с точки зрения практического применения осимертиниба данные были получены при изучении его способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Исследования на приматах показали, что способность осимертиниба проникать через ГЭБ и накапливаться в цереброспинальной

жидкости существенно превышает таковую для более ранних поколений таргетных препаратов [27].

В таблице 2 кратко представлены результаты I, I/II, II, III фаз исследования препарата AZD9291 (осимертиниб).

Исследование AURA extension I/II включало 201 пациента с T790M+ [25]. ЧОО и ЧКЗ были 62% и 90% соответственно. У 74 пациентов с бессимптомными и стабильными метастазами в головном мозге медиана выживаемости была короче по сравнению с пациентами без метастазов в головном мозге (7,1 против 13,7 месяцев). ЧОО составила 64% [25], что указывало на обнадеживающие результаты с осимертинибом у пациентов с НМРЛ, страдающих EGFR, с метастазами в мозг.

Исследование фазы II AURA2 (NCT02094261) показало аналогичные результаты [28] (табл. 2). В исследовании было зарегистрировано 210 пациентов с T790M+, с зарегистрированным прогрессированием на первой линии лекарственного лечения ИТК EGFR. ЧОО и ЧКЗ составили 70% и 92% соответственно, включая пациентов с метастазами в ЦНС [28].

AURA3 (NCT02151981) – открытое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее ИТК 3-го поколения (осимертиниб) и химиотерапию (препараты платины + пеметрексед) у пациентов с EGFR T790M+ НМРЛ, получавших ранее ИТК 1-го и 2-го поколений [24]. В исследовании приняли участие 419 пациентов. Осимертиниб показал эффективность в группе пациентов с распространенным НМРЛ, которые получали терапию ингибиторами тирозинкиназы в 1 линии терапии, и выявленной мутацией T790M в момент прогрессирования: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,1 месяцев по сравнению с 4,4 месяцами в группе пациентов, получавших терапию препаратами платины и пеметрекседом. ЧОО была вдвое выше в группе пациентов, получавших осимертиниб 71% и 31% соответственно [24, 30]. Уровень контроля за заболеванием достиг 93% в экспериментальной группе пациентов (табл. 2). В подгруппе пациентов с НМРЛ и метастазами в головной мозг осимертиниб позволил удвоить медиану выживаемости без прогрессирования в сравнении с химиотерапией (медиана ВВП 8,5 мес. и 4,2 мес. соответственно) [24]. На основании исследования AURAIII осимертиниб был зарегистрирован для лечения пациентов с распространенным НМРЛ T790M+, у которых предыдущее лечение ИТК EGFR было неэффективным.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании III фазы FLAURA (NCT02296125 осимертиниб сравнивали с ИТК 1-го поколения (эрлотиниб или гефитиниб)) в качестве терапии первой линии у пациентов с EGFR+ НМРЛ. В исследование включено 556 пациентов, в том числе 20% с подтвержденным метастатическим поражением головного мозга [29]. Первичной конечной точкой было увеличение времени до прогрессирования (ВДП). Дизайн исследования

Таблица 2.

**Эффективность осимертиниба в исследованиях I, II, III фаз
в качестве второй линии лечения НМРЛ EGFR+**

Исследование	Количество EGFR+	Частота объективного ответа (ИТК-ХТ), %	ВДП (ИТК-ХТ), мес.
AURA I (Осимертиниб)	253 (T790M+: 138)	51%: T790M+: 61% T790M-: 21%	8,2 мес.: T790M+: 9,6 мес. T790M-: 2,8 мес.
AURA I/II extension (Осимертиниб)	201	62%	12,3 мес. Метаастазы в ГМ: 7,1 мес.
AURA II (Осимертиниб)	210	70%	9,9 мес.
AURAIII (Осимертиниб vs химиотерапия)	419: 279 vs 140	71% vs 31%	10,1 мес. vs 4,4 мес.
FLAURA (Осимертиниб vs ИТК 1-го поколения)	556: 279 vs 277	80% vs 76%	18,2 мес. vs 10,2 мес.

предполагал crossover: в случае прогрессирования заболевания пациенты из группы контроля с подтвержденной мутацией T790M могли перейти в группу терапии осимертинибом.

Результаты исследования показали улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе осимертиниба 18,9 мес. против 10,2 мес. в группе контроля, независимо от расы или подтипа мутации EGFR [29]. У пациентов с первично выявленными метастазами в головном мозге, отмечалось увеличение ВБП в группе осимертиниба по сравнению со стандартной терапией – 15,2 мес. против 9,6 мес. соответственно [29]. Не отмечено существенных различий по ЧОО (80% против 76%), но применение осимертиниба привело к двукратному увеличению средней продолжительности ответа (17,2 мес. против 8,5 мес.) [29]. Данные общей выживаемости (ОВ) пока не доступны, но предварительный анализ показал многообещающие результаты в пользу осимертиниба, несмотря на crossover. Нежелательные явления в группе исследуемого препарата встречались реже, чем в группе активного контроля (34% против 45%). Наиболее частыми побочными эффектами были: кожная токсичность (58% против 78%), диарея (58% против 57%), сухость кожи (36% в обеих группах). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 60 пациентов в группе осимертиниба (22%) и у 70 пациентов (25%) в стандартной группе терапии. Наиболее частыми СНЯ в группе осимертиниба были: интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QT. У 37 пациентов (13%) в группе осимертиниба и у 49 пациентов (18%) в стандартной группе в связи с побочными эффектами препарат был отменен. Редукция дозы была выполнена у 4% и 5% соответственно [29]. Эти результаты свидетельствуют о том, что осимертиниб является новым стандартом для первичной терапии пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR.

На основании исследования FLAURA препарат зарегистрирован в качестве первой линии лекарствен-

ного лечения для пациентов с распространенным EGFR+ НМРЛ, ранее не получавших лечения [29].

Одним из ключевых аспектов является то, что лечение EGFR+ НМРЛ во второй линии могут получить только 73–77% больных, т.к. часть больных может погибнуть от прогрессирования процесса на фоне первой линии терапии ИТК 1-го или 2-го поколения или объективному статусу не подходить под критерии назначения осимертиниба [31–32].

Первоначально повторная биопсия опухолевой ткани была единственным вариантом выявления мутации резистентности T790M [18, 33]. В проспективных исследованиях после получения образцов в 12–30% случаев невозможно было выполнить генотипирование [34–36]. Кроме того, среднее время выполнения генетического анализа составляет 12–14 дней. С появлением метода жидкостной биопсии появилась возможность с помощью плазмы оценивать мутацию T790M в динамике [37]. NCCN и ESMO включили генотипирование цДНК плазмы в качестве варианта оценки механизма резистентности при прогрессировании заболевания на первом этапе [38–40]. Однако при отсутствии в образце плазмы мутации T790M рекомендуют рассмотреть возможность получения гистологического или цитологического образца опухоли и отправить его на молекулярно-генетический анализ, чтобы исключить ложноотрицательный результат. Таким образом, определить наличие или отсутствие мутации в гене EGFR T790M возможно только в 76% случаев.

Тем не менее, целесообразность применения осимертиниба при прогрессировании на фоне ИТК 1-го и 2-го поколений за счет появления T790M сохраняет свою актуальность [24]. В свете этой возможности, а также появления в ранних фазах клинического изучения и других препаратов, которые либо самостоятельно, либо в комбинации с осимертинибом могут улучшить возможности преодоления резистентности, приобретает особое значение идентификация механизмов резистентности. Определение конкретного

молекулярного нарушения, которым определяется потеря чувствительности на настоящий момент возможно за счет исследования нуклеиновых кислот, полученных из ткани опухоли или из циркулирующих в крови фрагментов.

Клинический случай № 1. Осимертиниб в рамках 1-й линии терапии

Больная Л, 54 лет: при профилактическом осмотре, по данным флюорографии выявлено образование в нижней доле левого легкого, в связи с чем обратилась за медицинской помощью. 26.06.2015 выполнена ФБС. По данным гистологического заключения: фрагменты опухоли железистого строения (аденокарцинома). Был верифицирован основной диагноз: аденокарцинома нижней доли левого легкого (с) T4N2M1, IVA. Метастазы в обоих легких, лимфоузлах средостения. Учитывая данные гистологического заключения, отсутствие курения в анамнезе, пол пациентки и относительно молодой возраст, было рекомендовано выполнить генетический анализ на наличие драйверных мутаций. По данным молекулярно-генетического исследования, выявлена делеция в 19 экзоне гена EGFR. Учитывая наличие драйверной мутации EGFR, диссеминированный процесс в качестве первой линии начата терапия осимертинибом 80 мг/сут. Терапия продолжалась в течение 21 месяца. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии был частичный регресс (-38% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 5 месяцев от начала лечения. Снимки КТ до начала лечения и при достижении максимального эффекта представлены на рис. 2. На фоне терапии выявлена слабость 1 степени, которая присутствовала на фоне всего времени лекарственной терапии. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы. С 05.10.2016 по данным контрольного обследования зафиксировано прогрессирование процесса, в виде появления очагов, однако учитывая отсутствие клинических признаков прогрессирования, было принято решение о продолжении лекарственной терапии AZD9291. 21.03.2017 была выполнена ФБС с повторным гистологическим исследованием. По данным молекулярно-генетического заключения мутации в 20 экзоне EGFR T790M не выявлено. 27.04.2017 в связи с прогрессированием опухолевого процесса прием препарата был отменен. С учетом отсутствия мутации резистентности, во второй линии лечения больной проведено 10 циклов химиотерапии по схеме карбоплатин AUC5 + паклитаксел 175 мг/м². Максимальный эффект терапии: частичный регресс (-51% по шкале RECIST). Прогрессирование заболевания от 01.2018 в виде метастазов в головной мозг. Курс паллиативной ДЛТ – РОД = 3,0 Гр, СОД = 30,0 Гр на весь объем головного мозга с 19.02.2018 по 02.03.2018. Прогрессирование процесса от 04.2018 в виде увеличения размеров образования в нижней доле левого легкого и размеров внутригруд-

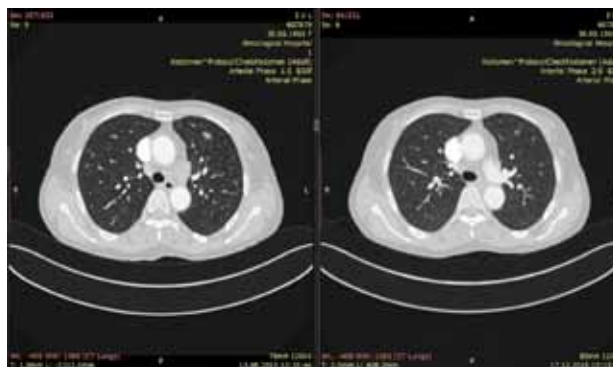


Рис. 2. КТ органов грудной клетки: А) 13.08.2015; Б) 17.12.2015

ных лимфоузлов; появление многочисленных очагов в правом легком, костях. В качестве третьей линии ИТК 1-го поколения – Иресса 250 мг/сут. с 05.2018 по 24.07.2018. Прогрессирование процесса от 07.2018 в виде увеличения размеров образования в нижней доле левого легкого, количества метастазов в обоих легких, костях. С 25.07.2018 начата 4-ая линия лекарственной терапии пеметрекседом 500 мг/м².

Клинический случай № 2. Осимертиниб в рамках 2-й линии терапии

Больная М, 56 лет, считает себя больной с 1 февраля 2014 года, когда впервые отметила затруднение дыхания, одышку при физической нагрузке, боли в правой половине грудной клетке, кашель, в связи с чем обратилась за медицинской помощью. 25.03.15 выполнена диагностическая видеоторакоскопия, биопсия париетальной плевры, комбинированный плевродез. По данным гистологического заключения: метастаз аденокарциномы легкого в плевру. Был верифицирован основной диагноз: аденокарцинома периферического бронха верхней доли правого легкого (с) T2N2M1, IVA. Метастазы в S3 правого легкого, лимфоузлах средостения, канцероматоз плевры. Учитывая данные гистологического заключения, отсутствие курения в анамнезе, пол пациентки и относительно молодой возраст, было рекомендовано выполнить генетический анализ на наличие драйверных мутаций. По данным молекулярно-генетического исследования, выявлена делеция в 19 экзоне гена EGFR. Учитывая наличие драйверной мутации EGFR, диссеминированный процесс в качестве первой линии получила терапия гефитинибом в дозе 250 мг/сут. Терапия продолжалась в течение 24 месяцев. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии расценен как стабилизация процесса (-20% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 8 месяцев от начала лечения. Снимки КТ до начала лечения и на фоне периода терапии представлены на рис. 3. На фоне терапии выявлены следующие нежелательные явления: алопеция 1 ст., кожная токсичность 2 ст., сухость кожи 1 ст., стоматит 1 ст. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.

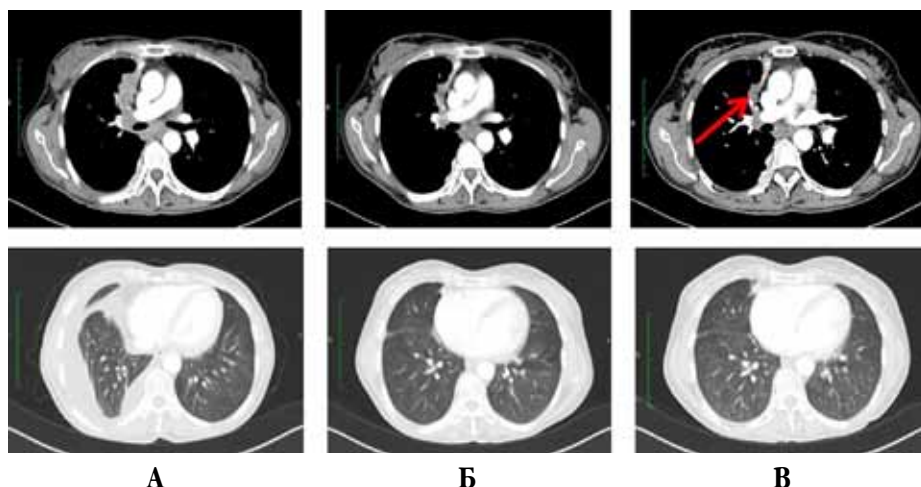
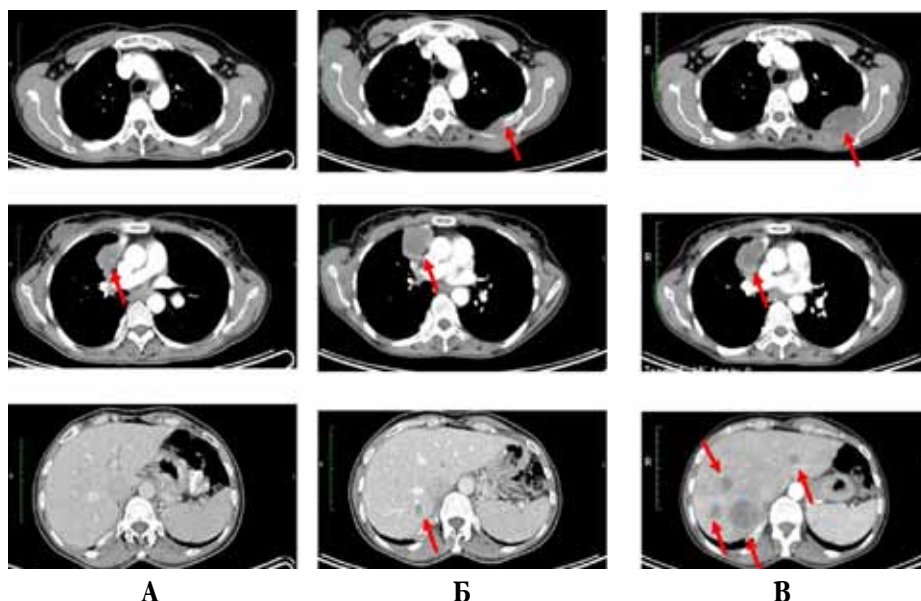


Рис. 3. КТ органов грудной клетки на фоне лечения: I: А) до лечения; Б) 1 мес. на фоне терапии; В) 3 месяца на фоне терапии

С 15.03.2017 по данным контрольного обследования зафиксировано прогрессирование процесса, в виде увеличения образования S3 правого лёгкого, увеличения субплевральных очагов с обеих сторон, появления деструкции с мягкотканым компонентом 5 ребра слева, появления вторичных очагов в головном мозге и печени. 30.03.2017 выполнена транс-

торакальная биопсия V ребра. Выполнен повторный молекулярно-генетический анализ гистологического материала – выявлена мутация в 20 экзоне EGFR T790M. Учитывая прогрессирование на фоне первой линии терапии, наличие мутации в гене T790M, в качестве второй линии терапии начато лечение осимертинибом 80 мг/сут.



II: А) 21 мес. на фоне терапии; Б) 22 мес. на фоне терапии; В) 24 мес. на фоне терапии.

Терапия продолжалась в течение 8 месяцев. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии расценен как частичный регресс (-28% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 4 месяца от начала терапии. Снимки КТ и МРТ до начала лечения и на фоне периода терапии представлены на рис. 4, рис. 5. На фоне терапии выявлены следующие нежелательные явления: алопеция 1 ст., кожная токсичность 1 ст., сухость кожи 1 ст. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.

Ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки, удушья, боли в грудной клетке, боли по ходу

пищевода, повышение температуры тела до 38 °С, потеря веса на 7 кг за неделю. 04.12.2017 выполнена бронхоскопия с повторной биопсией. 12.12.2017 по 26.12.2017 радикальный курс конформной ЛТ на весь объем головного мозга РОД 3 Гр СОД 33 Гр СОД экв. 40 Гр. По данным гистологического заключения: фокусы мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого.

Учитывая прогрессирование после двух линий лекарственного лечения, данные гистологического заключения с 15.01.2018 по 11.04.2018 выполнено 5 курсов химиотерапии по схеме этопозид 100 мг/м²+ цисплатин 75 мг/м². На фоне терапии максималь-

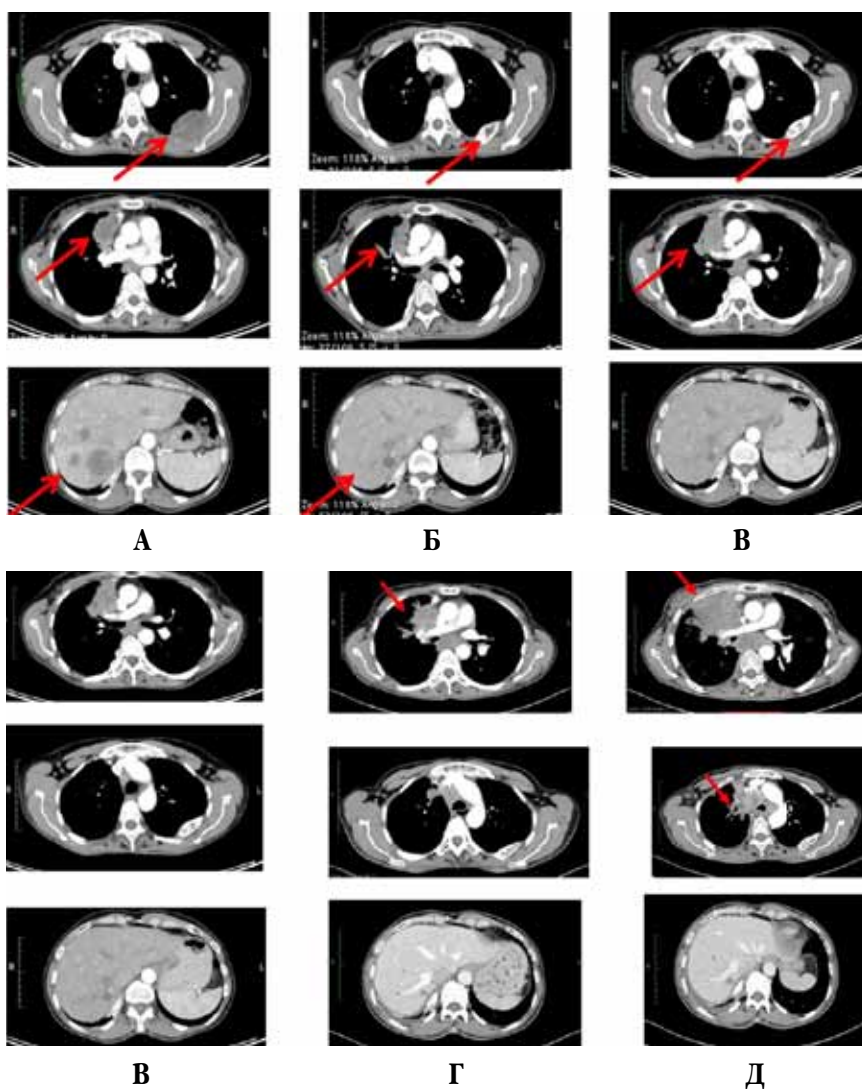


Рис. 4. КТ органов грудной клетки на фоне лечения: А) до лечения; Б) 2 мес. на фоне терапии; В) 4 мес. на фоне терапии; Г) 6 мес. на фоне терапии; Д) 7 мес. на фоне терапии

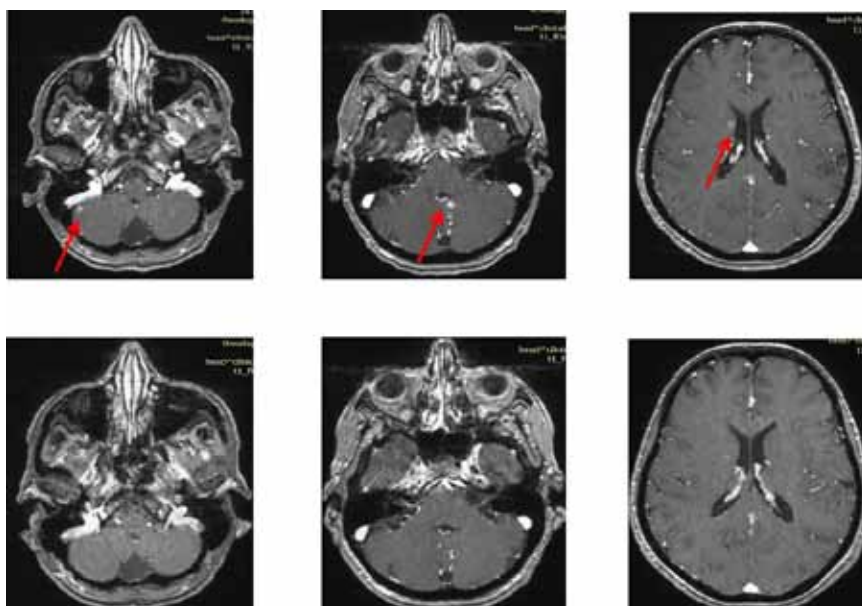


Рис. 5. МРТ головного мозга, 4 мес. на фоне терапии

ный ответ частичный регресс. Прогрессирование от 03.05.2018. С 30.05.2018 выполнен 1 курс четвертой линии химиотерапии по схеме циклофосфан 600 мг/м²; доксорубин 50 мг/м²; винкристин 1,4 мг/м². Летальный исход был зарегистрирован спустя 18 дней после начала лечения, в связи с прогрессированием опухолевого процесса.

Заключение

Программа исследований AURA/FLAURA показала крайне высокую терапевтическую эффективность осимертиниба как в отношении НМРЛ с мутацией T790M+ у пациентов, ранее получавших другие ИТК, так и в первой линии терапии у пациентов с драйверными мутациями в гене EGFR [22–26; 28–30]. Возможность применения осимертиниба при возникновении мутации лекарственной резистентности T790M вне всякого сомнения является прорывом, так как открывает эру последовательной таргетной терапии НМРЛ. Тагриссо (осимертиниб) в первой линии терапии кардинально меняет показатели время до прогрессирования пациентам с НМРЛ EGFR+, увеличивая его вдвое по сравнению с ИТК EGFR первого поколения, а также время до назначения следующей терапии [29].

Назначение наиболее эффективной опции терапии в первой линии позволяет улучшить прогнозируемые исходы в лечении пациентов НМРЛ EGFR+ [29]. Выявление новых механизмов приобретенной резистентности в цодНК динамическим образом может помочь в разработке новых персонализированных методов лечения пациентов с НМРЛ EGFR+. Жидкостную биопсию можно рассматривать как новый стандартный инструмент для обнаружения приобретенных резистентных мутаций, при этом ре-биопсия опухоли будут использовать только в случаях отсутствия цодНК [38–40]. Сбор образцов цодНК может ускорить время до принятия клинического решения, а также идентифицировать новую приобретенную мутацию EGFR C797S, которая по данным немногочисленных исследований механизмов приобретенной резистентности к осимертинибу встречается в 20–30% случаев [41–43]. Изучение цодНК может дать новую информацию в понимании молекулярной гетерогенности опухолей, механизмов развития резистентности к противоопухолевой терапии и способов ее преодоления, ранней диагностики злокачественных новообразований и ряде других направлений современной онкологии [38–41].

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – М., 2018. С. 4–6 (250).
2. Pisters K.M., Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23(14). – P. 3270–3278.
3. Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W. et al. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. // Eur J Cardiothorac Surg. – 1997. – Vol. 12. – P. 380–4.
4. Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E. Lung cancer. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 479–85.
5. Carnio S., Novello S., Papotti M. et al. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non small-cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. // Transl Lung Cancer Res. – 2013. – Vol. 2. – P. 372–81.
6. Molina J.R., Yang P., Cassivi S.D., Schild S.E., Adjei A.A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 584–594.
7. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого. // Практическая онкология. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 145–53.
8. Имянитов Е.Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях легкого. // Практическая онкология. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 93–104.
9. Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2513–2520.
10. Takano T., Obe Y., Sakamoto H. et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6829–6837.
11. Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al. First-SIGNAL: firstline single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P.1122–1128.
12. Arrieta O., Cardona A.F., Federico Bramuglia G. et al. Genotyping non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P. 1955–1959.
13. Costa D.B. Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. // Transl Lung Cancer Res. – 2016 Jun. – Vol. 5(3). – P. 331–7.
14. Имянитов Е.Н., Демидова И.А., Гордиев М.Г., Филипенко М.Л., Кекейева Т.В., Молиака Я.К., Тjulandin С.А. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 401–406.

15. Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 577–589.
16. Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2017 September 25. – Vol. 18. – P. 1454–1466.
17. Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., Felip E. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. // *Annals of Oncology.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 20–27.
18. Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. // *Sci Transl Med.* – 2011. – Vol. 3, № 75. – P. 75ra26.
19. Yun C.-H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 2070–2075.
20. Yu H.A., Arcila M.E., Rebkman N. et al. Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 2240–2247.
21. Sequist L.V., Soria J.C., Goldman J.W. et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1700–9.
22. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1046–61.
23. Ramalingam S.S., Yang J.C., Lee C.K. et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 9. – P. 841–849.
24. Tony S., Mok M.D., Yi-Long Wu M.D. et al. Osimertinib or Platinum – Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* // – 2017. – Vol. 376. – P. 629–640.
25. Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Kim D.-W. et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component. // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 1288–1296.
26. Janne P.A., Yang J.C.-H., Kim D.-W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor resistant non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, № 18. – P. 1689–1699.
27. Colclough N., Ballard P.G., Barton P., Chen K., Cross D.A.E., Finlay M.R.V., Zhang Z. Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 28.
28. Goss G., Tsai C.-M., Shepherd F.A. 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. – Vol. 17, № 12. – P. 1643–1652.
29. Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28 (Suppl_5). – LBA2 PR.
30. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. // *Future Oncol.* – 2015. – P. 1–13.
31. Lee C.K., Davies L., Wu Y.-L., Mitsudomi T., Inoue A., Rosell R., Yang J.C.-H. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* – 2017. – Vol. 109, № 6.
32. Paz-Ares L. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 270–277.
33. Yu H.A., Arcila M.E., Rebkman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. 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. – Vol. 19, № 8. – P. 2240–2247.
34. Sundaresan T.K., Sequist L.V., Heymach J.V. et al. Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive blood-based analyses. // *Clin Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 1103–1110.
35. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. // *Lancet.* – 2008 – Vol. 372, № 9652. – P. 1809–1818.
36. Massard C., Michiels S., Ferte C. et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7(6). – P. 586.
37. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J. et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. // *Nat Rev Cancer.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 223–238.
38. Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 28. – P. 3375–3382.
39. Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27 (Suppl 5). – P. 1–27.
40. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). // *Non Small Cell Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 9.
41. Моисеенко Ф.В. Эволюция резистентности рака легкого к терапии ингибиторами EGFR: новые аспекты. // *Практическая онкология* – Т. 19, № 2. – 2018. – С. 106–116.

42. *Thress K.S., Pawelcz C.P., Felip E. et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. // *Nat Med.* – 2015 – Vol. 21, № 6. – P. 560–562.

43. *Ou S.-H.J., Cui J., Schrock A.B. et al.* Emergence of novel acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G769S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib. // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 108. – P. 228–231.

References

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow. 2018; 4-6. (In Russ).

2. *Pisters K.M., LeChevalier T.* Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3270-3278.

3. *Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W. et al.* Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 12: 380-4.

4. *Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E.* Lung cancer. *Lancet.* 2000; 355: 479-85.

5. *Carnio S., Novello S., Papotti M. et al.* Prognostic and predictive biomarkers in early stage non small-cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2: 372-81.

6. *Molina J.R., Yang P., Cassivi S.D., Schild S.E., Adjei A.A.* Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 584-594.

7. *Laktionov K.K., Davydov M.I., Polotsky B.E. et al.* Prognostic and predictive factors in patients with non-small cell lung cancer. *Practical Oncology* 2006; 7(3): 145-53.

8. *Imyanitov E.N.* Modern ideas about molecular targets in lung tumors. *Practical Oncology* 2018; 19(2): 93-104.

9. *Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al.* Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2513-2520.

10. *Takano T., Obe Y., Sakamoto H. et al.* Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6829-6837.

11. *Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al.* First-SIGNAL: firstline single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1122-1128.

12. *Arrieta O., Cardona A.F., Federico Bramuglia G. et al.* Genotyping non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1955-1959.

13. *Costa D.B.* Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun; 5(3): 331-7. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.04.

14. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2016; 20(4): 401-406. doi: 10.1007/s40291-016-0213-4.

15. *Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 577-589.

16. *Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X. et al.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 September 25; 18: 1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.

17. *Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., Felip Osimertinib E.* and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Annals of Oncology* 2018; 29(1): 20-27.

18. *Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. et al.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011; 3(75): 75ra26.

19. *Yun C.-H., Mungwesser K.E., Toms A.V. et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(6): 2070-2075.

20. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al.* Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2240-2247.

21. *Sequist L.V., Soria J.C., Goldman J.W. et al.* Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1700-9.

22. *Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4: 1046-61.

23. *Ramalingam S.S., Yang J.C., Lee C.K. et al.* Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(9): 841-849.

24. *Tony S., Mok M.D., Yi-Long Wu M.D. et al.* Osimertinib or Platinum – Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376: 629-640. February 16, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa161267.

25. *Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Kim D.-W. 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): 1288-1296.

26. *Janne P.A., Yang J.C.-H., Kim D.-W. et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(18): 1689-1699.

27. Colclough N., Ballard P.G., Barton P., Chen K., Cross D.A.E., Finlay M.R.V., Zhang Z. Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. *European Journal of Cancer*. 2016; 69: S28. doi: 10.1016/s0959-8049(16)32664-8.
28. Goss G., Tsai C.-M., Shepherd F.A. 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): 1643-1652.
29. Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl_5): LBA2_PR.
30. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. *Future Oncol*. 2015; 1-13.
31. Lee C.K., Davies L., Wu Y.-L., Mitsudomi T., Inoue A., Rosell R., Yang J.C.-H. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017; 109(6). doi: 10.1093/jnci/djw279.
32. Paz-Ares L. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017; 28: 270-277.
33. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. 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(8): 2240-2247.
34. Sundaresan T.K., Sequist L.V., Heymach J.V. et al. Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive blood-based analyses. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(5): 1103-1110.
35. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9652): 1809-1818.
36. Massard C., Michiels S., Ferte C. et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov* 2017; 7(6): 586.
37. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J. et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 223-238.
38. Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. 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(28): 3375-3382.
39. Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(Suppl 5): 1-27.
40. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). *Non Small Cell Lung Cancer*. V9. 2017.
41. Moiseenko F.V. The evolution of lung cancer resistance to therapy with EGFR inhibitors: new aspects. *Practical Oncology*. 2018; 19(2): 106-116.
42. Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med*. 2015; 21(6): 560-562.
43. Ou S.-H.I., Cui J., Schrock A.B. et al. Emergence of novel acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G769S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib. *Lung Cancer*. 2017; 108: 228-231.