

Рациональный подход к терапии EGFR-положительного рака легкого

Е.В. Реутова✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

М.С. Ардзинба, e-mail: merabii@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) признана оптимальным вариантом лечения пациентов с EGFR-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящее время доступны 5 препаратов данной группы: представители первого поколения – эрлотиниб и gefitinib, второго поколения – afatinib и dacomitinib (не зарегистрирован в России) и третьего – osimertinib. Препараты имеют некоторые особенности, это относится к их противоопухолевой активности, профилю безопасности, а также механизмам резистентности. Знание этих отличий необходимо для определения рационального лечебного плана. Gefitinib и erlotinib увеличивают время до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией, но не влияют на общую выживаемость. Afatinib достоверно увеличивает время до прогрессирования, а в когорте больных с делецией в 19-м экзоне – и общую выживаемость. Dacomitinib оказался эффективнее gefitiniba по критериям времени до прогрессирования и общей выживаемости. В среднем через год-полтора успешного лечения развивается прогрессирование болезни. Доминантный механизм развития резистентности к ИТК первого-второго поколения заключается в накоплении мутации гена «привратника» T790M. Чаще всего она определяется у больных с делецией в 19-м экзоне (Del19). Осимертиниб оказался эффективным в отношении опухолей не только с активирующими мутациями, но и с мутацией резистентности T790M, и с минимальной активностью к рецепторам EGFR «дикого» типа. Первое показание, по которому он был зарегистрирован, – это прогрессирование на таргетной терапии препаратами первого-второго поколения, обусловленное вторичной мутацией T790M. Позднее было доказано преимущество осимертиниба по сравнению с gefitinibом/эрлотинибом у нелеченых EGFR-положительных пациентов. Таким образом, есть как минимум два основных варианта лечебной тактики: последовательное применение препаратов второго и третьего поколения либо назначение осимертиниба в первой линии с последующей химиотерапией. Оценка и учет известных прогностических факторов позволяют выбрать оптимальную тактику для конкретного пациента.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, приобретенная резистентность, мутации EGFR, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, T790M, Del19, L858R

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Ардзинба М.С. Рациональный подход к терапии EGFR-положительного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019;(19):51-56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-51-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational approach to the treatment of EGFR-positive lung cancer

Elena V. Reutova✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

Merab S. Ardzinba, e-mail: merabii@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Molecularly targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) has been recognized as the optimal treatment option for patients with EGFR-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). At present, 5 drugs of this group are available: first generation – erlotinib and gefitinib, second generation – afatinib and dacomitinib (not registered in Russia), and third generation – osimertinib. The drugs have some peculiarities, this refers to their antitumor activity, safety profile, and resistance mechanisms. Knowledge of these differences is necessary to determine a rational treatment plan. Gefitinib and erlotinib increase the time before progression compared to standard chemotherapy, but do not affect the overall survival rate. Afatinib significantly increases the time before progression, and in the cohort of patients with deletion in the 19th exon – the overall survival rate. Dacomitinib was more effective than gefitinib in terms of time before progression and total survival. On average, the disease progresses after a year and a half of successful treatment. The dominant mechanism of resistance development to TKI of the first and second generation consists in accumulation of mutation of the gatekeeper gene T790M. Most often it is determined in patients with deletion in the 19th exon (Del19). Osimertinib has proved to be effective against tumors not only with activating mutations, but also with T790M resistance mutation, and with minimal activity to EGFR «wild» type receptors. The first indication that it was registered was progression on targeted

therapy with first and second generation drugs caused by the secondary mutation of T790M. Later, the advantage of osimertinib compared to gefitinib/erlotinib in untreated EGFR-positive patients was proved. Thus, there are at least two main options for treatment tactics: the consistent use of second and third generation drugs or prescription of osimertinib in the first line with subsequent chemotherapy. Evaluation and consideration of known prognostic factors will allow choosing the optimal tactics for a particular patient.

Keywords: non-small-cell lung cancer, acquired resistance, EGFR mutations, EGFR tyrosine kinase inhibitors, T790M, Del19, L858R

For citation: Reutova E.V., Laktionov K.K., Yudin D.I., Ardzinba M.S. Rational approach to therapy of EGFR-positive lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):51-56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-51-56.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение диагностических возможностей и появление таргетной терапии позволило значительно улучшить прогнозы пациентов с аденокарциномой легкого при наличии активирующих мутаций, в том числе мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Согласно результатам первого российского эпидемиологического исследования EPICLIN, частота мутаций EGFR составляет 10,1% в общей популяции больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. Применение ингибиторов тирозинкиназы EGFR (ИТК EGFR) в первой линии терапии позволяет добиться длительного контроля над болезнью, увеличить время без прогрессирования в сравнении с комбинированной платиносодержащей химиотерапией. Именно поэтому ИТК EGFR приведены в Клинических рекомендациях по терапии рака легкого в качестве первой линии лечения при EGFR-позитивном НМРЛ [2].

ВЫБОР ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ EGFR-ПОЗИТИВНОМ НМРЛ

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR блокируют рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к подавлению опухолевого роста и регрессу опухоли. На сегодняшний день в России доступны 4 препарата – gefitinib, erlotinib, afatinib и osimertinib.

Эрлотиниб и gefitinib, относящиеся к первому поколению ИТК EGFR, были первыми препаратами, зарегистрированными для лечения больных с EGFR-позитивным НМРЛ. Они обратимо взаимодействуют с участком связывания аденозинтрифосфата на внутриклеточном домене киназы и блокируют тирозинкиназную активность рецептора [3]. По данным метаанализа, применение ИТК EGFR первого поколения достоверно увеличивало время до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией, но не оказывало влияния на общую выживаемость (ОВ) [4].

Гипотеза о том, что более широкое ингибирование рецепторов семейства ErbB может повысить противоопухолевую активность, привела к разработке блокаторов семейства ERBB второго поколения – afatinib и da Vinci. Они необратимо блокируют передачу сигналов

от всех гомо- и гетеродимеров семейства рецепторов ErbB [5]. И хотя показания к применению ИТК первого и второго поколения в настоящее время практически одинаковы, говорить об их полной тождественности мы не можем. Как было сказано выше, ИТК EGFR первого поколения не оказывали влияния на ОВ, в то время как применение afatinib привело к статистически значимому повышению ОВ (+12 мес.) на фоне таргетной терапии по сравнению с химиотерапией в когорте больных с делецией в 19-м экзоне в исследованиях LUX-Lung 3 и 6 [6].

Закономерно встает вопрос о сравнении различных представителей ИТК EGFR. Однако пока прямых сравнительных исследований, к сожалению, очень мало. Клинические исследования, сравнивающие gefitinib и erlotinib, не выявили достоверных различий между ними [7, 8]. В исследовании IIb-фазы LUX-Lung 7 была показана тенденция к увеличению ОВ при лечении afatinibом в сравнении с gefitinibом в подгруппах пациентов с мутациями Del19 и L858R, однако без статистической разницы (медиана ОВ 27,9 мес. в сравнении с 24,5 мес.; ОР 0,86; $p = 0,2580$). Достоверные различия в пользу afatinibа были достигнуты по критериям времени без прогрессирования (ВБП) и времени до прекращения лечения [9]. Частота нежелательных побочных эффектов была сопоставима в обеих группах: наиболее частыми осложнениями 3-й и большей степени тяжести в группе afatinibа были диарея (13%), сыпь (9%) и повышенная утомляемость (6%); в группе gefitinibа – повышение активности АЛТ/АСТ (9%) и сыпь (3%). У четырех пациентов (3%) в группе gefitinibа зарегистрировано интерстициальное заболевание легких. По 6% больных в каждой группе прекратили лечение из-за токсичности [10].

Еще одно сравнительное исследование – ARCHER 1050 показало улучшение ВБП при применении дакомитиниба – медиана 14,7 мес. в сравнении с 9,2 мес. при применении gefitinibа; ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $p < 0,0001$ [11]. Дакомитиниб также показал преимущество в ОВ: медиана ОВ составила 34,1 мес. в сравнении с 26,8 мес. при применении gefitinibа [12].

Результаты двух исследований подтверждают преимущество ИТК второго поколения по сравнению с предшественниками как по ВБП (afatinib, da Vinci), так и по ОВ (дакомитиниб). Разница в результатах ОВ между afatinibом и дакомитинибом может быть объяснена

различием исследуемых популяций. В отличие от LUX-Lung 7, в исследовании ARCHER 1050 изучаемая популяция была прогностически более благоприятной – состояла преимущественно (на 77%) из выходцев из Азии, возраст более чем половины больных был менее 65 лет, пациенты с метастазами в головной мозг были исключены из исследования [13].

Несмотря на доказанную активность ИТК EGFR первого и второго поколения в первой линии терапии НМРЛ, у пациентов неизбежно развивается резистентность. Наиболее распространенный механизм лекарственной устойчивости, идентифицированный в 50–70% опухолей, реализуется за счет накопления так называемой мутации «гена-привратника» T790M в 20-м экзоне гена EGFR. По мнению многих авторов, вторичная мутация резистентности T790M чаще определяется у больных с делецией в 19-м экзоне гена EGFR (до 80%) по сравнению с мутацией L858R в 21-м экзоне (до 62%) и редкими мутациями EGFR (до 33%) [13–17]. Таким образом, при планировании долгосрочного лечения необходимо учитывать исходную мутацию.

Осимертиниб – представитель третьего поколения ИТК EGFR, обладает высокой активностью в отношении опухолей как с делецией в 19-м экзоне и мутацией L858R, так и с мутацией резистентности T790M, и минимальной – в отношении немутированного EGFR. В ходе исследований I/II/III фазы осимертиниб продемонстрировал объективный эффект приблизительно у 60–70% пациентов с мутацией T790M после прогрессирования на ИТК EGFR первого и второго поколения и первоначально был одобрен для применения во второй линии таргетной терапии [16–19].

С появлением ИТК EGFR третьего поколения мы впервые столкнулись с необходимостью повторной биопсии опухоли. Однако биопсия не всегда может быть выполнена, и даже если она возможна, такая процедура имеет определенные риски. Кроме того, планирование биопсии и проведение тестирования может задержать последующую терапию. В 5–10% случаев биопсия может быть неинформативна, и даже при достаточном количестве опухолевой ткани она не всегда отражает истинную картину из-за гетерогенности опухоли [20]. В результате возрос интерес к неинвазивному генотипированию путем анализа бесклеточной ДНК в плазме крови – «жидкостной» биопсии. Ретроспективный анализ исследования AURA показал, что чувствительность этого метода в отношении EGFR T790M составляла 70% у пациентов, которые были T790M-положительными, при центральном генотипировании опухоли [21]. Интересно, что у некоторых пациентов, напротив, мутация T790M была выявлена при жидкостной биопсии при отсутствии ее в опухоли, что еще раз может свидетельствовать об опухолевой гетерогенности с возможным ее влиянием на эффективность осимертиниба. Исследователи предположили, что генотипирование плазмы крови может быть выполнено в качестве первого шага для обнаружения мутаций T790M, и пациенты с положительной T790M в плазме могли бы продолжить терапию ИТК третьего поколения без биоп-

сии; однако пациентам, у которых T790M в плазме крови не выявлена, необходимо выполнить биопсию опухоли, чтобы еще раз проверить статус T790M и определить последующую терапию. Для проведения этого анализа предпочтительно использовать цифровую капельную ПЦР или секвенирование нового поколения, поскольку они продемонстрировали более высокую чувствительность по сравнению с аллель-специфичной ПЦР [22].

Разумеется, мы также не должны забывать, что приобретенная резистентность может развиваться на основании иных механизмов, включая амплификацию гена MET, мутацию генов BRAF, PI3KCA, амплификацию гена HER2 и мелкоклеточную гистологическую трансформацию [23]. На практике при отсутствии T790M пациентам назначают комбинированные платиносодержащие химиотерапевтические режимы с ожидаемым временем до прогрессирования 4–6 мес. В некоторых случаях при бессимптомном прогрессировании болезни допустимо продолжение первой линии терапии ИТК EGFR, возможно, в сочетании с локальным воздействием (чаще лучевой терапией), если прогрессирование проявилось метастазированием в головной мозг.

В первой линии терапии осимертиниб также показал многообещающие результаты. В исследовании FLAURA, в котором осимертиниб изучался в сравнении с гефитинибом или эрлотинибом (но не афатинибом) в первой линии терапии EGFR-позитивных больных, была достигнута первичная конечная цель: осимертиниб продемонстрировал достоверное улучшение медианы ВБП в сравнении с ИТК EGFR первого поколения – 18,9 мес. против 10,2 мес., соответственно, при лучшей переносимости [24]. Это позволило расширить показания к его применению и рекомендовать осимертиниб как вариант первой линии терапии.

Важно отметить, что поскольку ИТК EGFR второго поколения не были включены в группу сравнения, в этой ситуации невозможно сделать выводы относительно потенциального преимущества осимертиниба перед афатинибом и дакомитинибом.

Результаты исследования FLAURA заставили задуматься о выборе таргетного препарата для первой линии: назначать ли осимертиниб или предпочесть последовательное применение ИТК EGFR первого-второго поколения с переходом при выявлении T790M на осимертиниб? Многочисленные факторы могут повлиять на это решение: наличие метастазов в головной мозг, молекулярный статус опухоли, указывающий на вероятный механизм развития приобретенной резистентности, потенциально возможные последующие виды терапии, а также переносимость конкретных препаратов. Все эти аспекты следует учитывать при планировании долгосрочного лечения.

На первый взгляд кажется правильным начать с лекарственного препарата, который обеспечивает лучшее ВБП в сравнении с ИТК EGFR первого поколения (но без каких-либо доказательств в сравнении с ИТК второго поколения). Аргументы «за»: приблизительно 30% больных не получают вторую линию терапии в силу различ-

ных причин, чаще из-за быстрого прогрессирования болезни, и резервирование осимертиниба для использования в рамках второй линии терапии будет означать, что часть пациентов с немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями EGFR никогда не получат осимертиниба и связанные с ним преимущества в отношении эффективности и переносимости. Однако есть и слабые стороны такого подхода. Если при развитии резистентности к ИТК первого-второго поколения мы имеем доминантный механизм в виде мутации T790M, то, к сожалению, механизмы резистентности к осимертинибу пока не известны, роль описанных третичных мутаций не ясна, а, следовательно, и варианты лечения после прогрессирования заболевания ограничены только химиотерапией [25].

Определение мутаций резистентности к осимертинибу имеет большое значение для выбора потенциально активных последующих видов терапии. Например, мутация C797S может встречаться в цис- (в одном и том же аллеле) или в транс- (в разных аллелях) положениях с T790M или могут возникать при утрате T790M [26]. Оказалось, что при мутации C797S в транс-положении назначение комбинированной терапии ИТК EGFR первого и третьего поколения может быть эффективным [27], и пока это единственный, но недостаточно изученный вариант последующей молекулярно-направленной терапии. Напротив, опухоли с мутацией C797S в цис-положении с T790M, вероятно, будут резистентными к ИТК EGFR первого и второго поколения, исключая их использование после осимертиниба. Учитывая разнообразие мутаций приобретенной резистентности к осимертинибу, комбинированные стратегии могут быть эффективными и являются сейчас предметом активного изучения. В доклинических исследованиях было выявлено, что клетки, устойчивые к осимертинибу, имеют повышенный уровень фосфорилированного MEK и могут быть особенно чувствительны к комбинированному ингибированию EGFR и MEK [28]. Идентификация гетерогенных механизмов резистентности к осимертинибу положила начало нескольким клиническим исследованиям ранней фазы [29].

С другой стороны, мутация T790M является преобладающей причиной резистентности к ИТК EGFR первого и второго поколения, и большая часть больных, особенно с исходной мутацией Del19, могли бы в итоге получить последовательную таргетную терапию (первой и второй линии), максимально использовав все ее возможности.

Очень интересными представляются результаты ретроспективного наблюдательного многоцентрового исследования GioTag, цель которого заключалась в оценке отдаленных результатов последовательного применения афатиниба и осимертиниба в реальной практике. Продолжительность таргетной терапии в целом составила 28,1 мес., у больных с делецией в 19-м экзоне гена EGFR – 30,6 мес., у представителей азиатской расы этот показатель достиг 46,7 мес. Двухлетняя выживаемость в общей популяции составила 80%. ОВ пациентов, получающих последовательную таргетную терапию афатинибом

и осимертинибом, достигла 41,3 мес. в общей популяции и 45,7 мес. у пациентов с делецией в 19-м экзоне EGFR. Таким образом, в реальной клинической практике последовательное назначение афатиниба и осимертиниба обеспечивало удлинение времени таргетной терапии, позволяло отложить начало химиотерапии и достичь ОВ почти в 4 года [30].

Очень весомый фактор, влияющий на выбор первой линии таргетной терапии, – это наличие метастатического поражения головного мозга.

Пациенты с EGFR-позитивным НМРЛ особенно склонны к развитию метастазов в головном мозге по сравнению с НМРЛ «дикого» типа [31]. Следовательно, способность таргетных препаратов обеспечивать интракраниальный контроль у пациентов с метастатическим поражением ЦНС имеет большое значение. Несколько проспективных исследований показали, что ИТК первого поколения эрлотиниб и gefитиниб активны при метастазах в головной мозг, хотя данные об их прямой интракраниальной активности ограничены [32, 33].

Ингибитор второго поколения афатиниб продемонстрировал эффективность у пациентов со стабильными метастазами в головной мозг. Анализ исследований LUX-Lung 3 и 6 показал, что афатиниб увеличивал ВБП в сравнении с химиотерапией у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,27–0,95). Риск прогрессирования со стороны ЦНС de novo при терапии афатинибом также был очень низким, прогрессирование наблюдалось только у 6% пациентов, получавших афатиниб [34]. В исследовании FLAURA осимертиниб, по сравнению с gefитинибом/эрлотинибом, статистически значимо увеличивал ВБП у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг (ОР: 0,47; 95% ДИ: 0,30–0,74); эта разница была такой же, как у пациентов без метастазов в головной мозг (ОР: 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59). Кроме того, прогрессирование в виде появления метастазов в головной мозг de novo значительно реже регистрировалось на терапии осимертинибом, чем на терапии ИТК EGFR первого поколения (6% в сравнении с 15%) [25].

В целом как афатиниб, так и осимертиниб продемонстрировали интракраниальную активность и могут принести дополнительную пользу пациентам с бессимптомными метастазами в головной мозг в стандартных терапевтических дозах. Препараты первого поколения имеют меньшую противоопухолевую активность при поражении ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при отсутствии объективных данных о преимуществе того или иного варианта таргетной терапии – последовательной терапии с применением различных поколений ИТК EGFR и увеличением периода без химиотерапии или назначения ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба в первой линии с дальнейшим переходом на стандартную химиотерапию после прогрессирования – выбор остается за лечащим врачом. Задача

заключается в том, чтобы правильно применить имеющуюся информацию. Например, при наличии у больного в опухоли делеции в 19-м экзоне гена EGFR следует рассмотреть возможность назначения афатиниба, а во второй линии при появлении вторичной мутации резистентности T790M перейти на осимертиниб.

Если же у пациента имеются выраженные клинические проявления болезни, симптомные метастазы в головном мозге, более оправданным представляется назначение осимертиниба в качестве первой линии терапии.

Проспективные клинические исследования, оценивающие последовательное применение ИТК EGFR разных поколений в сравнении с терапией осимертинибом, за которой следует химиотерапия, могли бы объективно определить оптимальную лечебную тактику. Однако в настоящее время лечащий врач, руководствуясь личным опытом и знаниями, определяет план лечения с целью обеспечить максимальную пользу для пациента. 

Поступила / Received 05.09.2019
Отрецензирована / Review 28.09.2019
Принята в печать / Accepted 09.10.2019

Список литературы / References

- Tjulandin S., Imyanitov E., Moiseyenko V., Ponomarenko D., Gurina L., Koroleva I., Karaseva V. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1117-27. doi: 10.1185/03007995.2015.1036015.
- Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Горбунова В. А., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;8(3s2):30-46. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-30-46. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Medication for non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennyy opuholy = Malignant tumors.* 2018;8(3s2):30-46. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-30-46.
- Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer.* 2006;107(6):1207-1218. doi: 10.1002/cncr.22133.
- Lee C.K., Davies L., Wu Y.L., Mitsudomi T. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(6). doi: 10.1093/jnci/djw279.
- Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2011;18(3):126-138. doi: 10.3747/co.v18i3.877.
- Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M., et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- Urata Y., Katakami N., Morita S., et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248-3257. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154.
- Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H., et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.
- Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- 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.* 2017;17(5):577-589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- 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;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- Mok T.S., Cheng Y., Zhou X., et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994.
- Arcila M.E., Oxnard G.R., Nafa K., et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1169-1180. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277.
- Pao W., Miller V.A., Politi K.A., et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005;2(3):e73. doi: 0.1371/journal.pmed.0020073.
- 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. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003.
- Yang J.C., 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. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
- Jenkins S., Chih-Hsin Yang J., Jänne P.A., et al. EGFR Mutation Analysis for Prospective Patient Selection in Two Phase II Registration Studies of Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(8):1247-1256. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.002.
- Jänne P.A., Yang J.C., Kim D.W., et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-1699. doi: 10.1056/NEJMoa1411817.
- Mok T.S., Wu Y.L., Ahn M.J., et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Huang W.L., Chen Y.L., Yang S.C., et al. Liquid biopsy genotyping in lung cancer: ready for clinical utility? *Oncotarget.* 2017;8(11):18590-18608. doi: 10.18632/oncotarget.14613.
- 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. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162.
- Ahn M., Han J., Tsai C., et al. Detection of EGFR mutations from plasma ctDNA in the osimertinib Phase III trial (AURA3): comparison of three plasma assays. Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC). Yokohama, Japan, October 15-18, 2017. Available at: <https://wclc2019.iaslc.org> > WCLC2019-Abstract-Book_web-friendly.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240-2247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Thress K.S., Pawelczak 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. doi: 10.1038/nm.3854
- Niederst M.J., Hu H., Mulvey H.E., et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3924-33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560.
- Wang Z., Yang J.J., Huang J., et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first- and third-generation EGFR TKIs and shifts allelic configuration at resistance. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1723-1727. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.017.
- Ortiz-Cuaran S., Scheffler M., Plenker D., et al. Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4837-4847. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1915.
- Santaripia M., Liguori A., Karachaliou N., et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl).* 2017;8:109-125. doi: Santaripia M., Liguori A., Karachaliou N., et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl).* 2017;8:109-125. doi: 10.2147/LCTT.S119644.
- Hochmair M.J., Morabito A., Hao D., et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-

- small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GlioTag study. *Future Oncol.* 2019;15(25):2905-2914. doi: 10.2217/fo-2018-0711.
31. Hendriks L.E., Smit E.F., Vosse B.A. et al. EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: more prone to development of bone and brain metastases? *Lung Cancer.* 2014;84(1):86-91. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.006.
32. Iuchi T., Shingyoji M., Sakaida T., Hatano K., Nagano O., Itakura M., et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2013;82(2):282-287. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
33. Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer.* 2012;77(3):556-560. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092
34. Yang J.C.H., Wu Y.-L., Hirsh V. et al. 143PD Competing central nervous system or systemic progression analysis for patients with EGFR mutation-positive NSCLC receiving afatinib in LUX-Lung 3, 6, and 7. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018;13(4):S84-S85. doi: 10.1016/S1556-0864(18)30417-9.

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: merabii@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (chemotherapeutic), Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: merabii@mail.ru