

Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с *EGFR*-позитивным немелкоклеточным раком легкого

В.А. Кузьмина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emeralld@yandex.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Е.В. Реутова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

М.С. Ардзинба¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Е.С. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denilena95@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рак легкого остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как в России, так и во всем мире, часто диагностируется на поздних стадиях заболевания, а медиана выживаемости при применении стандартной химиотерапии на основе препаратов платины, как правило, не превышает одного года. Открытие активирующих мутаций рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) стало отправной точкой в персонализированном лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого и привело к изменению терапевтических подходов и улучшению прогноза у тщательно отобранный категории пациентов. В настоящее время проведение молекулярно-генетического исследования на поздних стадиях заболевания вошло в рутинную практику, применение таргетных препаратов стало стандартом 1-й линии терапии, а тактика лечения при прогрессировании заболевания может основываться не только на рентгенологических критериях RECIST, но и на динамике клинических проявлений и определении возможного механизма резистентности. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни на фоне применения таргетной терапии, особенности оценки эффективности проводимого лечения, а также преимущества стратегии продолженной терапии при бессимптомном прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация *EGFR*, таргетная терапия, гефитиниб, осимертиниб, бессимптомное прогрессирование заболевания

Для цитирования: Кузьмина В.А., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Денисова Е.С. Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с *EGFR*-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2022;16(22):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of long-term disease control in a patient with *EGFR*-positive non-small cell lung cancer

Valeriya A. Kuzmina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emeralld@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

Merab A. Ardzinba¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Elena S. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denilena95@yandex.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths both in Russia and worldwide, it is often diagnosed at a late stage and the median survival with traditional first-line chemotherapy platinum-based regimens does not exceed one year. The discovery of activating mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene offered first opportunity for personalized treatment of advanced non-small cell lung cancer. Currently, molecular testing for patients with advanced-stage lung adenocarcinoma is a routine activity, the use of targeted agents has become the standard of the 1st line of therapy, the treatment strategy after disease progression based not only on the RECIST radiological criteria, but also on the dynamics of clinical symptoms and the identification of a possible mechanism of resistance. The clinical case below demonstrates safe and long-term control of the disease in patient receiving target agents treatment, features of evaluation the effectiveness of the treatment, and also illustrates the advantages of the strategy of continued therapy with asymptomatic progression of the disease.

Keywords: non-small cell lung cancer, *EGFR* mutation, target therapy, gefitinib, osimertinib, asymptomatic disease progression

For citation: Kuzmina V.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.A., Denisova E.S. Clinical case of long-term disease control in a patient with *EGFR*-positive non-small cell lung cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(22):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Активирующие мутации в тирозинкиназном домене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) обнаружаются примерно в 10–15% случаев adenокарциномы легкого в европейской популяции и в 40–50% случаев в странах Азиатского региона, чаще у никогда не куривших или имеющих небольшой стаж курения. Наиболее распространенные изменения включают делеции в 19-м и точечные мутации в 21-м экзоне (L858R), что в совокупности составляет до 90% всех мутаций *EGFR* и ассоциировано с высокой чувствительностью к таргетной терапии. Остальные 10% мутаций демонстрируют неоднородную чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК), при этом некоторые из них являются чувствительными (например, G719X, L861Q, S768I), в то время как другие демонстрируют сравнительно скромный ответ на таргетную терапию (например, большинство вставок 20-го экзона *EGFR*) [1–5].

Первые рандомизированные исследования, посвященные применению ИТК 1-го поколения в популяции *EGFR*-мутированных пациентов, в сравнении с комбинированной химиотерапией продемонстрировали достоверное преимущество в увеличении длительности контроля над заболеванием и частоты объективного ответа (ЧОО) при меньшей токсичности проводимого лечения. Так, в исследовании IPASS медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 9,5 мес. в группе применения гефитиниба и 6,3 мес. в группе комбинации паклитаксела и карбоплатина, а ЧОО достигла 71,2 и 47,3% соответственно. Схожие результаты отмечались при изучении другого ИТК 1-го поколения. В исследовании EURTAC, оценивающем применение эрлотиниба в европейской популяции пациентов, продемонстрировано увеличение ВБП до 9,7 мес. в сравнении с 5,2 мес. в группе полихимиотерапии. Обновленный анализ исследований также подчеркивает статистически значимое преимущество в показателях качества жизни в группе приема ИТК, а также больший процент снижения выраженности симптомов в сравнении с химиотерапией [6, 7].

Однако, несмотря на эффективность применения таргетных препаратов, у большинства пациентов отмечается прогрессирование заболевания через 9,7–13 мес. от начала терапии [8, 9]. Это подтолкнуло исследователей к поиску механизмов вторичной резистентности и путей ее преодоления. В 2005 г. в двух независимых исследованиях была идентифицирована вторичная мутация в 20-м экзоне гена *EGFR* T790M, возникающая более чем в половине случаев прогрессирования заболевания на фоне приема гефитиниба после подтвержденного первоначального ответа [10, 11]. Необходимость преодоления данного механизма рези-

тентности привела к разработке ИТК *EGFR* 2-го поколения, первым из которых был афатиниб, отличавшийся необратимым связыванием с *EGFR* и более широким ингибирированием различных членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста ErbB [12]. Было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2b/3 LUX-Lung 1, посвященное применению афатиниба после прогрессирования на терапии ИТК 1-го поколения и минимум 1-й линии химиотерапии по сравнению с плацебо. По результатам исследования не было достигнуто преимущества в общей выживаемости (ОВ) при незначительном выигрыше в ВБП, что не позволило включить препарат в качестве возможной опции 2-й линии таргетной терапии [13].

При последующем поиске путей преодоления вторичной резистентности были разработаны EGFR-TKI третьего поколения, что изменило возможности лечения пациентов с приобретенной резистентностью, основанной на вторичной мутации T790M. Первым и пока единственным препаратом, получившим одобрение EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) для данной группы пациентов, стал осимертиниб. Его преимущества перед химиотерапией при распространенном *EGFR*-позитивном (*EGFR*+) немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с наличием мутации T790M после прогрессирования заболевания на терапии ИТК 1-го и 2-го поколения были продемонстрированы в рандомизированном многоцентровом исследовании 3-й фазы AURA3. Медиана ВБП составила 10,1 мес. в группе осимертиниба и 4,4 мес. – в группе химиотерапии [14].

Последующее изучение препарата позволило расширить показания к его применению и рекомендовать осимертиниб как возможную опцию 1-й линии терапии. Исследование FLAURA, посвященное сравнению эффективности осимертиниба и ИТК 1-го поколения (эрлотиниб/гефитиниб) в качестве 1-й линии терапии *EGFR*-пациентов, показало статистически значимое улучшение медианы ВБП при лучшей переносимости лечения – 18,9 против 10,2 мес. соответственно. При этом увеличение ВБП отмечалось во всех подгруппах, включая пациентов с исходными метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) (15,2 против 9,6 мес.), частота интракраниального ответа была достоверно выше в группе осимертиниба и составила 91 против 68% соответственно. Препарат также показал возможность предотвращать появление новых метастазов в ЦНС при дальнейшем наблюдении. Расчетная вероятность прогрессирования в ЦНС через 1 год после начала терапии была достоверно ниже

в группе осимертиниба и составила 8 против 24% в группе гефитиниба/эрлотиниба [15]. В обновленном анализе исследования медиана ОВ в группе осимертиниба составила 38,6 мес. по сравнению с 31,8 мес. в группе ИТК 1-го поколения. Стоит отметить, что большинство пациентов в качестве 2-й линии терапии после применения осимертиниба получили химиотерапию (68%), а наиболее частым вариантом последующей терапии после ИТК 1-го поколения стал осимертиниб (47%). Исследование также допускало продолжение приема осимертиниба при бессимптомном прогрессировании заболевания и сохранении клинической пользы на усмотрение врача-исследователя, что также позволило увеличить время до назначения химиотерапии [16].

Представленный клинический случай иллюстрирует длительный контроль над заболеванием и эффективность применения осимертиниба после прогрессирования на терапии ИТК 1-го поколения при обнаружении вторичной мутации T790M, а также демонстрирует преимущества стратегии продолженной таргетной терапии при бессимптомном прогрессировании заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 1951 года рождения, без вредных привычек, без сопутствующих соматических заболеваний. В декабре 2013 г. при плановом флюорографическом исследовании было выявлено новообразование левого легкого. При комплексном обследовании установлен диагноз «периферический рак верхней доли левого легкого с метастазами в обоих легких, T2NxM1, IV ст.» (рис. 1), по данным гистологического исследования биопсийного материала установлена аденокарцинома, выполнено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация в 19-м экзоне гена *EGFR*.

Учитывая наличие активирующей мутации, было рекомендовано проведение таргетной терапии ИТК 1-го поколения. С января 2014 г. начал прием гефитиниба 250 мг/сут. При динамическом наблюдении отмечалось постепенное нарастание положительной динамики с развитием максимального частичного эффекта в феврале 2015 г. (рис. 2). При дальнейшем наблюдении достигнутый эффект сохранился вплоть до 8 декабря 2015 г., когда при контрольном обследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очагов в легких (рис. 3). Время до прогрессирования заболевания составило 23 мес.

На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ребиопсии для определения механизма резистентности к ИТК *EGFR* 1-го поколения и выбора дальнейшей тактики лечения. 18 декабря 2015 г. выполнена атипичная резекция язычковых сегментов левого легкого. По данным патологоанатомического исследования фрагмент ткани легкого с очаговым распространением бронхоальвеолярного рака с прорастанием в плевру и участками интраальвеолярной инвазии. 13 января 2016 г. выполнено молекулярно-генетическое

исследование, установлено наличие мутации T790M в 20-м экзоне гена *EGFR*.

Учитывая полученные данные, было принято решение о проведении таргетной терапии ИТК 3-го поколения. С 15 января 2016 г. начал прием осимертиниба 80 мг/сут. При первом контрольном обследовании спустя 6 нед. от начала терапии зарегистрирован частичный ответ (рис. 4), сохранявшийся вплоть до 1 июня 2017 г., когда при очередном контрольном обследовании было отмечено прогрессирование заболевания в виде определения неизменяемых очаговоподобных уплотнений в язычковых сегментах и появления новых очагов в S10 левого легкого размером до 0,9 см и в S3 правого легкого размерами 1,8 × 1,6 см (рис. 5). При молекулярно-генетическом тестировании образца плазмы крови мутация T790M не обнаружена, исходная активирующая мутация сохранялась. Проведен мультидисциплинарный консилиум, и, учитывая бессимптомное прогрессирование заболевания, удовлетворительное общее состояние пациентки (статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0), принято решение о продолжении терапии ИТК 3-го поколения.

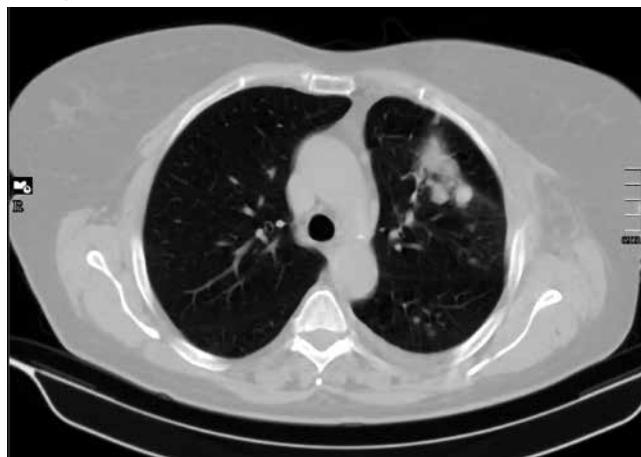
В дальнейшем при контрольном обследовании с июля 2017 по август 2018 г. отмечалась разнонаправленная динамика в виде уменьшения ранее появившихся очагов и дальнейшее постепенное увеличение опухоли в язычковых сегментах общими размерами 3 × 2,1 см. 15 ноября 2018 г. появились множественные мелкие очаги и очаговоподобные уплотнения до 0,5–0,7 см, прилежащие к постепенно увеличивающемуся очагу в язычковых сегментах. Проведен мультидисциплинарный консилиум, принято решение о прекращении таргетной терапии, рекомендовано проведение системной химиотерапии. Однако от предложенного лечения пациентка категорически отказалась ввиду негативного личного опыта лечения члена семьи при проведении химиотерапии. Учитывая приверженность пациентки к таргетной терапии, ее удовлетворительное общее состояние (ECOG 0), бессимптомное прогрессирование заболевания, было принято решение о продолжении терапии ИТК 3-го поколения с проведением тщательного динамического наблюдения. Далее до января 2021 г. не было клинических признаков прогрессирования болезни, несмотря на рентгенологическое индолентное прогрессирование опухолевого процесса.

В конце января 2021 г. на фоне коронавирусной инфекции состояние пациентки ухудшилось: помимо симптомов респираторной инфекции, появились жалобы на выраженную слабость, боль в правой нижней конечности. При обследовании по данным ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), выявлено множественное поражение костей, печени, отмечено увеличение очага в язычковых сегментах левого легкого. Ввиду тяжести состояния пациентки специальное противоопухолевое лечение не проводилось, получала симптоматическое лечение по месту жительства. Общая продолжительность таргетной терапии ИТК 1-го и 3-го поколения составила 83 мес.: 23 мес. терапии гефитинибом и 60 мес. – осимертинибом.

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография пациентки при первичном обращении по поводу периферического рака верхней доли левого легкого с метастазами в обоих легких
- **Figure 1.** Computed tomography of a patient at initial presentation for peripheral cancer of the upper lobe of the left lung with metastases in both lungs



- **Рисунок 3.** Прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 8 декабря 2015 г.
- **Figure 3.** Disease progression according to chest computed tomography from December 8, 2015



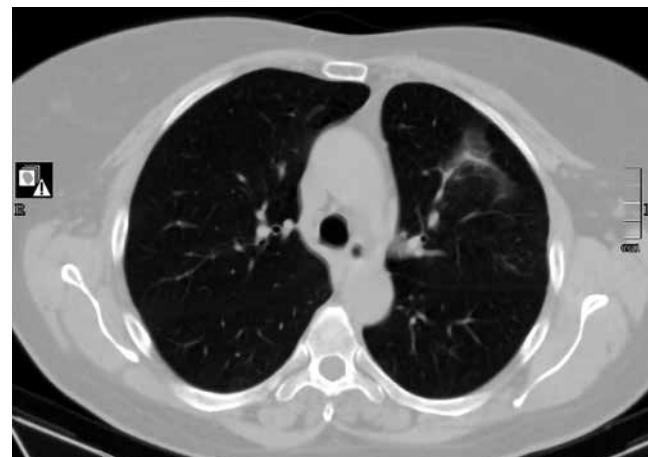
- **Рисунок 5.** Первое прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 1 июня 2017 г. в виде появления новых очагов в S10 левого легкого и в S3 правого легкого
- **Figure 5.** First progression of the disease according to chest computed tomography data from June 1, 2017 in the form of new foci in S10 of the left lung and in S3 of the right lung



- **Рисунок 2.** Частичный эффект по данным компьютерной томографии органов грудной клетки на фоне терапии гефитинибом
- **Figure 2.** Partial effect according to chest computed tomograph on gefitinib targeted therapy



- **Рисунок 4.** Частичный эффект по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 26 февраля 2016 г.
- **Figure 4.** Partial effect according to chest computed tomography data from February 26, 2016



ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с НМРЛ предлагают проведение молекулярно-направленной терапии до появления клинических признаков прогрессирования заболевания, а также допускают продолжение терапии в случае олигометастатического процесса при условии использования локальных методов лечения. Эта стратегия отражает опыт лечения опухолей других локализаций и находит свое подтверждение в ряде исследований рака легкого. Так, в японском проспективном наблюдательном исследовании оценивались результаты ведения пациентов с распространенным EGFR+ НМРЛ после установленного рентгенологического прогрессирования заболевания на фоне 1-й линии терапии ИТК [15]. Было отобрано 577 пациентов, получавших ИТК 1-го поколения в качестве 1-й линии лечения. Рентгенологическое прогрессирование заболевания зафиксировано у 451 пациента, среди них 283 пациента (62,7%) были клинически стабильными. В этой группе 186 пациентов (65,7%) прекратили терапию ИТК, 97 (34,3%) продолжили прием препарата. Медиана длительности продолженной терапии составила 5,1 мес. Результаты многофакторного анализа также показали, что продолжение терапии EGFR-TKI, отсутствие прогрессирования в ЦНС, женский пол, хороший функциональный статус и делеция в 19-м экзоне ассоциированы с лучшей выживаемостью после клинически стабильного рентгенологического прогрессирования заболевания на фоне приема ИТК 1-го поколения [17]. Исследование AURA3, оценивающее эффективность применения осимертиниба у пациентов с прогрессированием на ИТК 1-го поколения и наличием мутации T790M, также предполагало возможность продолжения терапии осимертинибом при бессимптомном прогрессировании заболевания. В промежуточном анализе 82 пациента продолжили лечение, несмотря на рентгенологическое прогрессирование, медиана длительности продолженной терапии составила 4,1 мес. В обновленном анализе исследования медиана общей продолжительно-

сти лечения в группе осимертиниба составила 13,8 мес. (статистический размах 0,2–52,2) [14, 18].

В представленном нами клиническом случае общая продолжительность таргетной терапии ИТК 1-го и 3-го поколения составила 83 мес.: 23 мес. терапии гефитинибом и 60 мес. – осимертинибом. Такой длительный контроль над заболеванием при хорошей переносимости лечения, с одной стороны, обусловлен эффективностью применения ИТК в 1-й линии терапии при наличии активирующей мутации EGFR, с другой – является результатом выбора оптимальной тактики лечения при прогрессировании заболевания. Была выполнена ребиопсия с целью определения возможного механизма резистентности к терапии ИТК 1-го поколения, выявлена вторичная мутация T790M в 20-м экзоне EGFR, что позволило продолжить применение таргетной терапии препаратом следующего поколения. При дальнейшем наблюдении были учтены особенности оценки эффективности молекулярно-направленной терапии, основывающиеся не только на четких критериях RECIST, но и на динамике клинических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным вариантом лечения пациентов с наличием драйверной мутации в гене EGFR является молекулярно-направленная терапия, которая обеспечивает значительное преимущество в ЧОО и ВБП, а также позволяет сохранить высокое качество жизни по сравнению с проведением стандартной химиотерапии. Понимание особенностей противоопухолевой активности таргетных препаратов, знание возможных механизмов резистентности и проведение ребиопсии для последующего молекулярно-генетического тестирования позволяют определить наиболее рациональный персонализированный поход, что обеспечивает улучшение прогноза у тщательно отобранных категорий пациентов.

Поступила / Received 18.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022
Принята в печать / Accepted 31.10.2022



Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., Langer C., Sandler A., Krook J. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
3. Mazza V., Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer – role of osimertinib. *Appl Clin Genet.* 2017;10:49–56. <https://doi.org/10.2147/TACG.S103471>.
4. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>.
5. Westover D., Zugazagoitia J., Cho B.C., Lovly C.M., Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 1):i10–i19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx703>.
6. Thongprasert S., Duffield E., Saijo N., Wu Y.L., Yang J.C., Chu D.T. et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1872–1880. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822adaaf7>.
7. Chen G., Feng J., Zhou C., Wu Y.L., Liu X.Q., Wang C. et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2013;24(6):1615–1622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt012>.
8. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
9. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
10. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T., Jänne P.A., Kocher O., Meyerson M. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786–792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044238>.

11. Pao W, Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R, Zakowski M.F. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020073>.
12. Lee J.W, Soung Y.H, Kim S.Y, Nam S.W, Park W.S, Wang Y.P. et al. ERBB2 kinase domain mutation in the lung squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2006;257(1):89–94. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.026>.
13. Miller V.A., Hirsh V, Cadrae J., Chen Y.M., Park K., Kim S.W. et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528–538. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70087-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70087-6).
14. Mok T.S, Wu Y.L, Ahn M.J, Garassino M.C, Kim H.R, Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
15. Soria J.C., Ohe Y, Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B, Lee K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
16. Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
17. Goto Y, Tanai C., Yoh K, Hosomi Y, Sakai H, Kata T. et al. Continuing EGFR-TKI beyond radiological progression in patients with advanced or recurrent, EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000214. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000214>.
18. Papadimitrakopoulou V.A, Mok T.S, Han J.Y, Ahn M.J, Delmonte A, Ramalingam S.S. et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1536–1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.21001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Кузьмина В.А.

Написание текста – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., Денисова Е.С.

Сбор и обработка материала – Кузьмина В.А., Ардзинба М.С., Денисова Е.С.

Обзор литературы – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Денисова Е.С.

Перевод на английский язык – Кузьмина В.А.

Анализ материала – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Лактионов К.К.

Редактирование – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Лактионов К.К.

Утверждение окончательного варианта статьи – Реутова Е.В., Лактионов К.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Merab A. Ardzinba, Elena V. Reutova, Valeriya A. Kuzmina

Text development – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba, Konstantin K. Laktionov

Collection and processing of material – Valeriya A. Kuzmina, Merab A. Ardzinba, Elena S. Denisova

Literature review – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Elena S. Denisova

Translation into English – Valeriya A. Kuzmina

Material analysis – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba, Konstantin K. Laktionov

Editing – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Кузьмина Валерия Александровна, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; emerallld@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; egeutova@rambler.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; denielena95@yandex.ru

Information about the authors:

Valeriya A. Kuzmina, Resident, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; emerallld@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ereutova@rambler.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

Elena S. Denisova, Postgraduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; denielena95@yandex.ru