

ПРИБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Успехи в лечении диссеминированных больных с немелкоклеточным раком легкого напрямую связаны с таргетной терапией. Пациенты с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при назначении им в первую линию ингибиторов тирозинкиназы EGFR (ТКИ EGFR) первого и второго поколений имеют достоверное преимущество по непосредственной эффективности и времени до прогрессирования. Кроме того, у больных с делецией в 19 экзоне EGFR, получающих афатиниб, общая выживаемость достигает 30 мес., что статистически выше по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако в течение 10–12 мес. развивается приобретенная резистентность к таргетным препаратам, основной причиной которой в 60% случаев является мутация T790M. Осимертиниб – ТКИ третьего поколения, оказался высокоэффективен именно у этих больных. Для уточнения механизма резистентности требуется повторное молекулярно-генетическое тестирование. Таким образом, необходима повторная биопсия опухоли, оптимально из очага прогрессирования. К сожалению, это не всегда выполнимо, и альтернативой может быть жидкостная биопсия. Только такой индивидуальный подход может обеспечить выбор оптимальной лечебной тактики и добиться улучшения выживаемости пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, резистентность, осимертиниб.

Advances in the treatment of disseminated patients with non-small cell lung cancer are directly linked to targeted therapy. Patients with activating mutations in the gene for the receptor of epidermal growth factor (EGFR) in appointing them in the first line EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) of the first and second generations have a significant preference for immediate efficacy and time to progression. In addition, patients with a deletion in exon 19 of EGFR receiving afatinib, overall survival reached 30 months, which is statistically higher compared to standard chemotherapy. However, during the 10–12 months developing acquired resistance to targeted drugs. The main reason which in 60% of cases is a mutation T790M. Osimertinib – TKI third-generation proved to be highly effective in these patients. To clarify the mechanism of resistance requires repeated molecular genetic testing. Thus, you need to re-biopsy the tumor, optimally from the source of progression. Unfortunately, it is not always possible and an alternative may be a liquid biopsy. Only such an individual approach can provide a choice of optimum treatment tactics and improve patient survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, resistance, osimertinib.

Таргетная терапия позволила добиться высоких результатов в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора (EGFR) в опухоли. В российской популяции по данным эпидемиологического исследования EPICLIN эти пациенты составляют 10,1% [1]. Два препарата первого поколения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR – gefitinib и erlotinib хорошо знакомы клиницистам. Их механизм действия заключается в обратимой блокаде рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [2]. По результатам клинических исследований при назначении этих препаратов в первой линии терапии НМРЛ EGFRm их непосредственная эффективность составляет 62–83% с длительной медианой выживаемости без прогрессирования [3–9]. К сожалению, в определенный момент времени болезнь вновь прогрессирует, и встает вопрос о дальнейшем лечении. Многие клиницисты считают, что стандартом второй линии терапии НМРЛ EGFRm является комбинированная химиотерапия, однако на современном этапе для получения оптимального результата тактика ведения этих пациентов может и должна основываться на

молекулярно-генетической характеристике опухоли и особенностях течения болезни. Безусловно, чтобы индивидуализировать лечебную тактику, необходимо знать механизмы резистентности к таргетным препаратам. Многие из них уже описаны, но приблизительно у трети больных причина развития лекарственной устойчивости остается неизвестной [10].

Следует также упомянуть о первичной резистентности к таргетной терапии. Как оказалось, различные варианты мутаций гена EGFR определяют различную чувствительность опухоли к ИТК EGFR. Наиболее частые генетические нарушения – делеция в 19 экзоне (45%) и мутация в 18 экзоне (L858R) (40%), – предполагают высокую чувствительность к ИТК EGFR. Инсерции или дупликации в 20 экзоне (4–9% случаев), напротив, являются предикторами резистентности опухоли к таргетной терапии. Большинство инсерций чаще локализируются между 767 и 774 аминокислотами. Мутация T790M, появление которой считается основной причиной приобретенной резистентности, в отдельных случаях определяется в опухоли исходно и может быть причиной первичной резистентности к ИТК EGFR. Минорные клоны, несущие эту мутацию,

обнаруживают в опухолях до лечения наряду с чувствительными активирующими мутациями EGFR. Некоторые авторы указывают на высокую частоту мутации T790M в образцах опухолевой ткани до лечения – от 35 до 79% [12–14]. Мутация T790M как наследуемый полиморфизм гена определяется в плазме больных раком легкого, не курящих, в 0,5% случаев [15]. В литературе описано несколько клинических случаев, когда наследуемая мутация V8431 сочеталась с мутацией L858R, и применение ИТК EGFR первого и второго поколений было неэффективно [16, 17].

Возвращаясь к основной теме нашей статьи – проблеме приобретенной резистентности к ИТК EGFR, начнем с определения этого явления. В 2010 г. Jackman et al. сформулировали его как системное прогрессирование болезни, развившееся на фоне таргетной терапии ИТК EGFR после объективного ответа или длительного (более 6 мес.) клинического улучшения [18]. Прогрессирование опухолевого процесса может проявляться по-разному. Так, Gandara et al. выделили три варианта возможного течения болезни. Первый – появление метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) при экстракраниальном контроле за болезнью, второй – медленное (индолентное) и, наконец, третий вариант – системное прогрессирование [19]. В отличие от четких критериев оценки эффективности химиотерапии, при проведении таргетной терапии клиницист вправе действовать более гибко, принимая во внимание такие субъективные параметры, как симптоматическое улучшение, отсутствие клинического прогрессирования.

При медленном бессимптомном росте опухоли и/или метастатических очагов оправданно продолжение проводимой таргетной терапии. Это нашло свое подтверждение в результатах клинического исследования ASPIRATION – разница между медианой времени от первого зарегистрированного прогрессирования до следующего прогрессирования составила 4 мес. [20]. Возможно, этот феномен объясняется гетерогенностью опухоли и присутствием клона клеток, сохранивших чувствительность к ИТК EGFR. Продолжение таргетной терапии рекомендовано в случае изолированного поражения ЦНС и олигопрогрессирования при условии добавления одного из методов локального контроля (хирургического и/или лучевого). Согласно опубликованным недавно результатам исследования IMPRESS, продолжение применения gefitiniba в комбинации с платиносодержащей химиотерапией после прогрессирования на таргетной терапии не увеличивает общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с только химиотерапией [21].

От клинических вопросов перейдем к известным биологическим нарушениям, приводящим к развитию приобретенной резистентности к ИТК EGFR. Их можно распределить по трем основным подгруппам:

- Вторичные мутации в гене EGFR.
- Активация альтернативных сигнальных путей.
- Фенотипическая трансформация.

Как уже упоминалось ранее, всесторонний анализ повторных биопсий опухолей больных с прогрессирова-

нием на ИТК EGFR позволил определить механизмы резистентности в 60–70% случаев. Наиболее частой из известных причин лекарственной устойчивости является мутация T790M. Она определяется у 50–60% больных [22–25]. Отмечена любопытная закономерность – больные, у которых при повторной биопсии опухоли при прогрессировании заболевания была выявлена мутация T790M, имели лучший прогноз, и, напротив, у больных, в опухоли которых ее не обнаружили, болезнь протекала более агрессивно, выживаемость после прогрессирования на ТКИ EGFR была достоверно хуже [26].

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR второго-третьего поколений разрабатывались как раз для продолжения таргетной терапии после прогрессирования болезни на фоне приема gefitiniba и erlotiniba. К сожалению, препараты второго поколения – афатиниб и дакомитиниб – не оправдали наших надежд на успешное преодоление приобретенной резистентности.

Весьма интересным подходом к преодолению приобретенной резистентности вследствие мутации T790M представлялась комбинация афатиниба и моноклонального антитела EGFR цетуксимаба, *in vitro* и *in vivo* она показала драматический результат [27]. В I/II фазе клинического исследования эффективность этого режима составила 40% [28], однако токсичность была высокой, что ограничивает его внедрение в клиническую практику.

Ситуация коренным образом изменилась с появлением ИТК EGFR третьего поколения – осимертиниба. Препарат оказался высокоэффективен у пациентов после прогрессирования болезни на фоне приема ИТК EGFR первого поколения с мутацией T790M. Это подтверждают результаты III фазы клинического исследования AURA 3. Из оцененных 419 больных объективный ответ был зарегистрирован у 71%, контроль за ростом опухоли составил 93%, медиана времени до прогрессирования – 10,1 мес. Важно отметить хорошую переносимость осимертиниба [29].

Клинический случай. Пациентка Г., 1951 года рождения, находится под наблюдением в РОНЦ с марта 2013 г. с диагнозом: рак верхней доли левого легкого с метастазами в оба легких T2N0M1. Гистологическое заключение: аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в 19 экзоне гена EGFR. С апреля 2013 г. по декабрь 2014 г. принимала gefitinиб 150 мг/сут. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика.

При очередном контрольном обследовании было выявлено прогрессирование болезни в виде увеличения размеров метастазов в левом легком. 18.12.2014 г. больной была выполнена торакотомия слева. При ревизии в обеих долях левого легкого в паренхиме пальпаторно определялись множественные плотные образования, в т.ч. группа из трех очагов до 1 см (в язычковых сегментах) (рис. 1). Выполнена атипичная резекция язычковых сегментов с вышеописанными метастазами. Гистологическое заключение: микроинвазивная аденокарцинома стелющегося типа (lepidic) с прорастанием в плевру и участками интраальвеолярной инвазии. При повторном молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в 20 экзоне

Рисунок 1. КТ от 26.12.2014 г.



Рисунок 2. КТ от 19.02.2015 г.



гена EGFR T790M. В рамках клинического исследования с января 2015 г. больная начала прием препарата AZD9291 (осимертиниб) 80 мг/сут внутрь. При первом же контрольном обследовании в феврале 2015 г. была отмечена положительная динамика: на месте контрольных очагов в S3 левого легкого описываются мелкие неизмеряемые, без четких контуров, очаговоподобные уплотнения (фиброзная трансформация), также перестали четко определяться мелкие рассеянные очаги в верхней и нижней долях левого легкого (рис. 2). Таргетную терапию пациентка переносит хорошо. Лечение продолжается. Однако в течение последних 3 мес. (с августа 2017 г.) отмечен рост метастазов в области послеоперационных скрепок. С учетом удовлетворительного общего состояния пациентки, отсутствия симптомов прогрессирования, а также медленного роста очагов лечение ей продолжено. Таким образом, время приема осимертиниба составило 32 мес.

Интересные наблюдения были сделаны в доклинических исследованиях. Осимертиниб задерживал развитие резистентности и обеспечивал более устойчивое по сравнению с гефитинибом торможение опухолевого роста на ксенографтных моделях опухолей с мутацией EGFR. Это стало основанием для дальнейшего изучения препарата, но уже в качестве первой линии терапии НМРЛ EGFRm. В исследование было включено 60 пациентов с активирующими мутациями EGFR, у 8% выявлена мутация T790M de novo. Одна половина больных получала осимертиниб 80 мг/сут, другая – 160 мг/сут. Объективный эффект составил 77% во всех группах в целом, медиана времени до прогрессирования – 22,1 мес. [30]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение осимертиниба в первой линии у EGFR-позитивных больных ведет к существенному улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с ИТК EGFR первого и второго поколений. Прямое сравнение осимертиниба, эрлотиниба и гефитиниба проводится в рамках III фазы клинического исследования FLAURA. Поскольку эффективность осимертиниба существенным образом не отличалась в зависимости от дозы, а переносимость 80 мг/сут была

значительно лучше, именно эта доза рекомендована к применению. Осимертиниб продемонстрировал противоопухолевую активность у больных как с активирующими мутациями, так и с мутацией резистентности T790M в гене EGFR.

Уже известны некоторые механизмы приобретенной устойчивости к осимертинибу, включая амплификацию KRAS и мутацию C797S, активацию нижележащих и обходных сигнальных путей. Оказалось, что в случае появления мутации C797S и отсутствия T790M хиназолин-содержащие ИТК, в частности гефитиниб, могут быть эффективны [31].

Мутация T790M – самая частая, но не единственная вторичная мутация приобретенной резистентности. Описано еще несколько – D761Y, T854A и L747S, однако механизм их действия пока до конца не ясен.

Активация альтернативных сигнальных путей – второй по частоте механизм резистентности к ИТК EGFR (рис. 3).

Амплификация гена MET, впервые описанная в 2007 г., встречается, согласно последним исследованиям, в 5% случаев приобретенной резистентности к ИТК первого поколения. Гетеродимеризация MET с ErbB3 приводит к активации сигнального пути PIK3/AKT, что в свою очередь стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [33]. Применение ингибиторов MET в этом случае представляется весьма обоснованным.

HER2 амплификация была выявлена у 3 из 26 пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR после прогрессирования на таргетной терапии, механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае MET амплификации, за счет активации других сигнальных путей [34].

Известно, что мутация в гене KRAS коррелирует с первичной резистентностью к ИТК EGFR, поэтому многие исследователи были сконцентрированы на изучении роли сигнального пути RAS/MAPK в развитии приобретенной резистентности. Однако у больных с мутацией EGFR после прогрессирования болезни на ИТК EGFR мутация KRAS не выявлялась [35, 36]. Егсан идентифицировал амплификацию MAPK1 в опухоли больного с приобретенной резистентностью к эрлотинибу [37].

Описаны и другие механизмы резистентности за счет активации клеточных рецепторов, таких как FGFR1, 2, 3, или сигнальных путей – мутации BRAF (1% больных) и PIK3CA (5%) [38]. В некоторых случаях применение ингибиторов MEK может рассматриваться как потенциально новый путь к преодолению лекарственной устойчивости.

К редким механизмам приобретенной резистентности относится активация сигнальных путей через рецепторы AXL, NF-κB, IGF1-R и KDM5A.

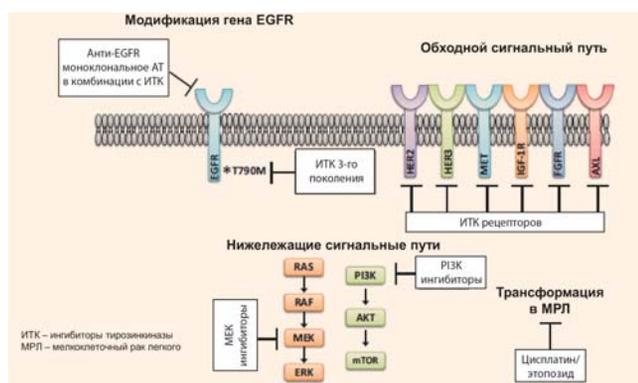
AXL – рецептор тирозинкиназы, ответственный в канцерогенезе за пролиферацию, миграцию и инвазию. Активация данного сигнального пути осуществляется через гиперэкспрессию AXL или его лигандом GAS6. Низкомолекулярные ингибиторы AXL MP-470 и XL-880 смогли восстановить чувствительность к ИТК в устойчивых к ним клетках НМРЛ. Была обнаружена связь между экспрессией AXL и виментином, маркером эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) на клеточных линиях НМРЛ, резистентных к ИТК EGFR. В одном исследовании в 20% образцов опухолевой ткани пациентов, резистентных к ИТК, обнаружены активация AXL и GAS6 и появление виментина [39, 40].

NF-κB является важным регулятором транскрипции генов, который контролирует клеточную пролиферацию и рост клеток, включая рост опухоли. Активация данного сигнального пути ведет к формированию устойчивости к ИТК EGFR [41].

Sharma et al. определили субпопуляцию больных с EGFR-позитивным НМРЛ, у которых развилась обратимая резистентность к ИТК вследствие активации сигнального пути рецептора IGF1 и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона KDM5A [42].

Хотя генетическая основа для развития приобретенной резистентности к ИТК EGFR неоспорима, исследования последних лет выявили обратимый эпигенетический механизм лекарственной устойчивости. Во-первых, только генетические механизмы не могут объяснить высокую распространенность устойчивых к ИТК EGFR опухолей. Во-вторых, у многих больных НМРЛ повторное назначение ИТК EGFR, отмененных вследствие развившейся резистентности, спустя определенный период времени может быть вновь эффективным. В-третьих, существует

Рисунок 3. Механизмы приобретенной резистентности за счет активации сигнальных путей [32]



значительная доля устойчивых к ИТК EGFR опухолей, в которых отсутствуют какие-либо известные генетические повреждения и активации альтернативного сигнального пути. Наконец, в опухоли проявляются не только генетическая, но и эпигенетическая гетерогенность в популяции клеток [43, 44].

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ). Сам термин предполагает фенотипическое изменение клеток, которое сопровождается потерей эпителиальных маркеров (таких как E-кадгерин) и приростом мезенхимальных маркеров (виментин) [45]. На клеточном уровне ЭМТ приводит к повышенной подвижности, инвазии и резистентности *in vitro* к ИТК EGFR [46–48]. Несмотря на подтвержденные данные о роли ЭМТ в развитии вторичной резистентности к ИТК EGFR, пока биологическая причина и конкретные механизмы остаются неизвестными. Исследование продемонстрировало эффективность применения ингибиторов ERK1/2 с целью предупреждения ЭМТ в опухолевых клетках и повышения их чувствительности к ИТК EGFR. Ингибируя MEK1/2 (MAPKK1/2), эпителиальный фенотип был повышен и сохранен в клетках НМРЛ, несмотря на экзогенную стимуляцию фактором роста опухоли [49].

Гистологическая трансформация описана как один из вариантов приобретенной резистентности к ИТК EGFR в 3% случаев. НМЛР с мутацией в гене EGFR трансформируется в мелкоклеточный рак. Чрезвычайно интересно, что стандартная платиносодержащая терапия эффективна в этом случае, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию EGFR [50].

НМЛР относится к гетерогенным опухолям, наличие нескольких клонов, отличающихся по своим молекулярно-генетическим характеристикам, создает определенные сложности в преодолении лекарственной резистентности. Анализ повторных биопсий на протяжении лечения может дать представление о механизмах развития устойчивости к таргетным препаратам, предсказать течение болезни. Однако этот подход нельзя считать стандартным в рутинной практике. Альтернативой молекулярно-генетическому исследованию биопсийного материала может быть «жидкостная биопсия» – определение циркулирующей опухолевой ДНК в плазме и проведение соответствующего молекулярно-генетического анализа. Этот метод потенциально может быть использован для ранней диагностики рака, оценки эффективности лечения и причин устойчивости к терапии. Определение мутации T790M по плазме в циркулирующей ДНК и, как следствие, назначение осимертиниба позволяют существенно улучшить результаты лечения большого количества больных НМРЛ.

Разрабатываются и другие перспективные направления с целью улучшить общую и безрецидивную выживаемость и отсрочить развитие резистентности опухоли у больных НМРЛ EGFRm – это комбинированные подходы, сочетание таргетной терапии с химио- и иммунотерапией.

Благодаря накопленному опыту, улучшению лабораторной диагностики каждый клинический случай должен быть подвергнут серьезному анализу – только тогда можно выстроить правильный алгоритм лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Тюляндин С.А., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М., Пономаренко Д.М., Гурина Л.И., Королева И.А., Карасева В.В. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации: исследование EPICLIN-Lung. *Современная онкология*, 2016, 04: 27-33.
- Antonicevich A, Cafarotti S, Indini A et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci*, 2013, 10: 320-330.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122-1128.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 54-59.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors 1547 with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- 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.
- Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res*, 2013, 226-237.
- Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*, 2012, 13: e23-31.
- Rosell R, Molina MA, Costa C et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 1160-1168.
- Rosell R, Molina-Vila MA, Taron M et al. EGFR compound mutants and survival on erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) in the EURTAC study. *J Clin Oncol*, 2012, 30: abstr 7522.
- Fujita Y, Suda K, Kimura H et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol*, 2012, 7: 1640-1644.
- Girard N, Lou E, Azzoli CG et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 755-763.
- Ikeda K, Nomori H, Mori T et al. Novel germline mutation: EGFR V843I in patient with multiple lung adenocarcinomas and family members with lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 1430-1432.
- Ohtsuka K, Ohnishi H, Kurai D et al. Familial lung adenocarcinoma caused by the EGFR V843I germline mutation. *J Clin Oncol*, 2011, 29: e191-192.
- Jackman D, Pao W, Reily GJ et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28: 357-360.
- Gandara DR, Lara PN et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin. Lung Cancer*, 2014, 15: 1-6.
- Park K, Tsai C-M, Ahn M-J et al. ASPIRATION: Phase II study of continued erlotinib beyond RECIST progression in Asian patient (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30: A#TPS7614.
- Mok TS, Kim SW, Wu YL et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): overall survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*, 2017 Oct 2. doi: 10.1200/JCO.2017.73.9250.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2380-2388.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005, 352: 786-792.
- Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*, 2005, 2: e73.
- Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 2009, 28: S24-31.
- Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 5530-5537.
- Regales L, Gong Y, Shen R et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3000-3010.
- Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov*, 2014, 4: 1036-1045.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376: 629-640.
- Ramalingam S.S., Yang J-C-H, Chee Khooon Lee. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung. *Cancer J Clin Oncol*, 35. Aug2017.
- Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE 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: 3924-3933.
- Lovly CM. ASCO EDUCATIONAL BOOK, 2015: e165-173.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 75ra26.
- Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*, 2012, 2: 922-933.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*, 2005, 2: e17.
- Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: E2127-2133.
- Ercan D, Xu C, Yanagita M et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov*, 2012, 2: 934-947.
- Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest*, 2006, 116: 2695-2706.
- Zhang Z, Lee JC, Lin L et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet*, 2012, 44: 852-860.
- Byers LA, Diao L, Wang J et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 279-290.
- Bivona TG, Hieronymus H, Parker J et al. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature*, 2011, 471: 523-6KDMA.
- Sharma SV, Lee DY, Li B et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*, 2010, 141: 69-80.
- Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity—a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 336-342.
- Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell*, 2011, 146: 633-644.
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 442-454.
- Thomson S, Buck E, Petti F et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res*, 2005, 65: 9455-9462.
- Rho JK, Choi YJ, Lee JK et al. Epithelial to mesenchymal transition derived from repeated exposure to gefitinib determines the sensitivity to EGFR inhibitors in A549, a non-small cell lung cancer cell line. *Lung Cancer*, 2009, 63: 219-226.
- Suda K, Tomizawa K, Fujii M et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol*, 2011, 6: 1152-1161.
- Buonato JM, Lazzara MJ. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res*, 2014, 74: 309-319.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 75ra26.