

Механизмы приобретенной резистентности к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого, не связанной с мутацией T790M, и их значение в клинической практике

Е. В. Карабина¹, Л. Н. Любченко², М. М. Давыдов²

¹ГУЗ «Тулский областной онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Карабина kev-251@yandex.ru

Перспективы лечебных стратегий пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и наличием приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике в полном объеме пока недоступны. Понимание механизмов приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии НМРЛ. Наиболее изученным и частым механизмом, обуславливающим формирование приобретенной резистентности, является возникновение мутации T790M в экзоне 20 гена EGFR. В данной статье представлены современные представления о механизмах приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, кратко изложена эволюция взглядов на лечение НМРЛ, прогрессирующего на фоне применения препаратов этой группы. Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся результатах исследований и умении грамотного использования описанных опций в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: приобретенная резистентность, рецептор эпидермального фактора роста, немелкоклеточный рак легкого, тирозинкиназный ингибитор EGFR, EGFR-активирующие мутации, T790M

Для цитирования: Карабина Е. В., Любченко Л. Н., Давыдов М. М. Механизмы приобретенной резистентности к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого, не связанной с мутацией T790M, и их значение в клинической практике. *Успехи молекулярной онкологии* 2018;5(3):17–24.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-17-24

The mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR drugs in non-small cell lung cancer not associated with T790m mutation and their significance in clinical practice

E. V. Karabina¹, L. N. Lubchenko², M. M. Davydov²

¹Tula Regional Oncology Center Hospital; 1 Yablochkova St., Tula 300053 Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The prospects of treatment strategies for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) featuring the acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors, not associated with the T790M mutation, are quite vast from a scientific point of view, but in routine clinical practice they are not yet available in full. Understanding the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors is important for clinicians from the perspective of the possibility of forming more effective options for the second and subsequent treatment of NSCLC. The most studied and frequent mechanism causing the formation of the acquired resistance is the appearance of the T790M mutation in 20 exons of the EGFR gene. This article describes the current understanding of the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors not associated with the mutation of T790M, the evolution of views concerning the treatment of NSCLC, progressing in the course of the treatment by this group of drugs. Taking into account the diversity of unresolved issues and directions of further scientific research, we should not forget about the available research results and the ability to use the described options in routine clinical practice in a proper way.

Key words: acquired resistance, epidermal growth factor receptor, non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, EGFR-activating mutations, T790M

For citation: Karabina E. V., Lubchenko L. N., Davydov M. M. The mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR drugs in NSCLC not associated with T790m mutation and their significance in clinical practice. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(3):17–24.

Очевидность успеха молекулярно-направленной терапии метастатического и местно-распространенного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций на сегодняшний день не вызывает сомнений [1–5]. Однако у всех пациентов, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 1-го поколения, через 8,0–14,7 мес неизбежно развивается резистентность [6–17], возникновение которой связывают с модификацией гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) в процессе лечения ИТК, включением обходных сигнальных путей и активацией звеньев нижележащих сигнальных путей, а также с трансформацией фенотипа опухоли [18]. Чуть раньше Н.А. Ю и соавт. среди других механизмов, обуславливающих приобретенную резистентность к ИТК и не связанных с мутацией Т790М, указывали на мелкоклеточную гистологическую трансформацию, *MET*-амплификацию и *HER2*-амплификацию [19]. Еще 5 лет назад у трети больных причина развития лекарственной резистентности оставалась неизвестной [20]. D. Jackman и соавт. разработали детальные критерии оценки приобретенной, или вторичной, резистентности к ИТК, которые включают следующие позиции: предшествующую терапию ИТК в монорежиме; прогрессирование процесса в ходе продолжавшейся в течение последних 30 дней монотерапии ИТК; отсутствие промежуточной лекарственной терапии после окончания приема ИТК и перед началом последующего лечения; наличие мутации гена *EGFR*, предсказывающей чувствительность к ИТК или клинический эффект на фоне проведенного лечения, который может быть расценен как полный, частичный ответ или длительная стабилизация на протяжении 6 мес и более [21].

Наиболее изученным и частым механизмом формирования приобретенной резистентности является возникновение мутации Т790М в экзоне 20 гена *EGFR*, на которую приходится от 52 до 63 % всех случаев вторичной резистентности [19, 22–25]. В некоторых работах упоминается более широкий интервал частоты встречаемости мутации Т790М [26, 27]. С.Н. Yun и соавт. полагают, что мутация Т790М повышает аффинитет рецептора EGF к аденозинтрифосфату [28]. Ряд исследователей считают, что Т790М не дает ИТК *EGFR* связаться с рецептором EGF, так как происходит замена треонина на метионин в положении 790. Более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу препарата к участку связывания АТФ, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК *EGFR* [29, 30].

Примерно у 3–10 % больных происходит трансформация НМРЛ в мелкоклеточный гистологический вариант, что обуславливает развитие приобретенной резистентности к ИТК *EGFR* [19, 26]. Трансформированные опухоли демонстрируют молекулярные профили, аналогичные классической мелкоклеточной карциноме, такие как потеря RB-активности [31, 32]

и TP53-активности [32]. При этом сохраняется оригинальная *EGFR*-мутация, а *EGFR*-экспрессия резко снижается [26, 31], что обуславливает прекращение стимулирующих *EGFR*-сигналов в трансформированных клетках [31]. Полная инактивация генов *Rb* и *p53* повышает риск мелкоклеточной трансформации в 43 раза [32]. Видимо, поэтому стандартные режимы платино-содержащей химиотерапии обладают высокой эффективностью в описанной ситуации, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию гена *EGFR* [26].

Не меньший интерес к потере чувствительности опухолевых клеток на фоне проводимой терапии ИТК после объективного ответа или длительной стабилизации заболевания вызывает механизм включения обходных (*MET*, *FGFR*, *HER2*, *HER3*, *IGF-1R*, *AXL*) и нижележащих сигнальных путей (*RAS*, *RAF*, *MEK*, *ERK*; *PI3K*, *AKT*, *mTOR*) [33]. Активация внутриклеточных сигналов в обход заблокированного рецептора *EGFR* (например, путем амплификации *MET*, *MAPK* или *HER2*), встречающаяся с частотой 5–12 %, может развиваться как совместно, так и независимо от статуса мутации Т790М [26]. По мнению других авторов, *MET*-амплификация является 2-м распространенным механизмом приобретенной резистентности к ИТК *EGFR* [34], независимо от мутационного статуса Т790М [35]. В более поздних работах указывалась 20 % частота встречаемости усиления активности гена *MET*, лежащего в основе приобретенной резистентности к ИТК [36, 37]. По данным G. Scagliotti и соавт., при *EGFR*-мутированном НМРЛ тирозинкиназный рецептор *MET* экспрессируется с частотой от 25 до 75 % и представляет механизм приобретенной резистентности к *EGFR*-ингибиторам [38]. Гетеродимеризация *MET* с *ErbB3* приводит к активации сигнального пути *PI3K/AKT*, что, в свою очередь, стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [26]. Активация сигнального пути рецептора *IGF-1* и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона *KDM5A* обуславливают обратимую резистентность к ИТК, что было определено S.V. Sharma и соавт. у ограниченной субпопуляции больных с *EGFR*-положительным НМРЛ [39].

В пределах 17 % опухолевых биоптатов пациентов с *EGFR*-мутированным НМРЛ, у которых развилась резистентность к ИТК, обнаруживаются *HER2*-гиперэкспрессия и *HER2*-амплификация [19, 40]. Однако в общей популяции при раке легкого M.G. Kris и соавт. отмечают более редкую частоту встречаемости *HER2*-мутаций в качестве онкогенных драйверов, не превышающую 3 % [41]. В противоположность раку молочной железы и раку желудка, *HER2*-гиперэкспрессия при НМРЛ не всегда соотносится с *HER2*-амплификацией, в то время как амплификации и *HER2*-мутации в целом не являются взаимоисключающими [42]. Механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае *MET*-амплификации, за счет активации других сигнальных путей [43].

Одним из вариантов развития резистентности к ИТК является запуск нижележащих сигнальных каскадов, поддерживающих пролиферацию клеток (RAS-RAF-МЕК-ERK) [26]. Мутация *BRAF*, встречающаяся с частотой около 1–2 %, способна активировать данный путь и служить причиной вторичной резистентности [26, 44]. Возникновение мутации в нижележащих сигнальных путях поддерживает пролиферативный потенциал клетки даже при заблокированном и неактивном рецепторе [26]. Амплификация *MAPK1* впервые была идентифицирована D. Egan и соавт. в опухоли больного с приобретенной резистентностью к эрлотинибу [45]. Активированный сигнальный каскад PIK3-AKT-mTOR, возникающий вследствие мутации *PIK3CA*, также ответственен за формирование вторичной резистентности [26, 44].

Среди редких механизмов приобретенной резистентности встречается активация сигнальных путей через рецепторы FGFR1, -2, -3, AXL, NF-κB [44, 46–48]. Одним из важных регуляторов транскрипции генов, регулирующих клеточную пролиферацию и рост опухолевых клеток, является активация сигнального пути через рецептор NF-κB, которая ведет к формированию устойчивости к ИТК EGFR [48]. Не менее важную роль в канцерогенезе имеет рецептор тирозинкиназы AXL, который ответственен за пролиферацию, миграцию и инвазию. Активация AXL-сигнального пути осуществляется путем гиперэкспрессии AXL или за счет его лиганда GAS6. Была обнаружена корреляция экспрессии AXL с виментином, маркером эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) на клеточных линиях НМРЛ, резистентных к ИТК EGFR. В одном из исследований в 20 % образцов опухолевой ткани пациентов, резистентных к ИТК, обнаружена активация AXL, GAS6 и виментина [46, 47].

Не менее интересным представляется феномен ЭМТ, заключающийся в фенотипическом изменении клеток, которое сопровождается потерей эпителиальных маркеров и приростом мезенхимальных маркеров [49]. Данная трансформация встречается редко, не более чем в 1–2 % случаев [26, 46, 50]. В ряде работ было продемонстрировано, что ЭМТ приводит к повышенной клеточной подвижности, инвазии и резистентности *in vitro* к ИТК EGFR [51–53]. J.M. Buonato и соавт. показали эффективность применения ингибиторов ERK1/2 в целях предупреждения ЭМТ в опухолевых клетках и повышения их чувствительности к ИТК EGFR [54]. Ингибирование MEK1/2 (MAPKK1/2) приводило к повышению и сохранению в клетках НМРЛ эпителиального фенотипа, несмотря на экзогенную стимуляцию фактором роста опухоли [54].

Результаты доклинических исследований показали, что опухоли с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR экспрессируют более высокий уровень PD-L1, чем опухоли, чувствительные к указанной группе препаратов [55]. Пациенты с *EGFR*-мутированным НМРЛ и T790M-отрицательными опухолями с большей ве-

роятностью получали выгоду от ниволумаба после лечения ИТК EGFR, что, возможно, было результатом более высокой экспрессии PD-L1, в отличие от пациентов с наличием мутации T790M [56].

Понимание механизмов резистентности к ИТК важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии НМРЛ [57]. Перспективы лечебных стратегий пациентов с НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК, не связанной с мутацией T790M и трансформацией фенотипа опухоли, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме.

Задача преодоления резистентности к ИТК перед клиницистами стоит давно и способы ее решения с исторических позиций представляют сложные пути от комбинированного применения ИТК и химиотерапии до создания новых противоопухолевых агентов. При всей необходимости использования таргетной терапии в случаях выявления определенного молекулярно-генетического нарушения, не связанного с мутацией T790M и обуславливающего развитие приобретенной резистентности к анти-EGFR-препаратам у больных НМРЛ, не нужно забывать о том, что пока разнообразные вышеописанные механизмы не транслируются в создание революционных молекул и использование их в повседневной практике. Необходимо помнить о том, что на сегодняшний день принципиальной терапевтической опцией для пациентов с T790M-отрицательным заболеванием после ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений по-прежнему сохраняются платиновые дуплеты [58]. Кроме того, сложные механизмы динамичной поликлональности опухоли и ее метастатических очагов способны обуславливать разные виды прогрессирования заболевания. Как правило, в клинической практике прогрессирование на ИТК EGFR может носить различный характер: системная или многоочаговая прогрессия, олигопрогрессия (3 прогрессирующих очага или менее) и изолированная прогрессия в центральной нервной системе [59]. Однако стоит отметить и то, что нередко встречается медленная системная прогрессия, не сопровождающаяся клинически значимыми симптомами. Поэтому сам факт прогрессирования не всегда приводит к необходимости изменения лечебной стратегии и продолжение ИТК с отсрочкой инициации нового системного лечения при наличии индолентной формы прогрессии рекомендуется всеми ведущими онкологическими сообществами.

У больных, заболевание которых прогрессирует в виде ограниченного количества очагов метастатического поражения, использование локальных аблативных методов лечения (радиотерапия или хирургия) на данные области при продолжении ИТК EGFR является другой альтернативной лечебной опцией [60], основанной на предположении о постоянной пользе ИТК в зонах непрогрессирующего поражения [61–63].

Таким образом, при появлении метастатического очага в головном мозге или при увеличении лишь 1 очага другой локализации (олигопрогрессия) целесообразно продолжение приема ИТК EGFR с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией) или в сочетании с хирургическим удалением солитарного очага.

На определенном этапе достаточно привлекательной выглядела идея создания селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB 2-го поколения, блокирующего передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Необратимое ингибирование мутированного рецептора и широкий спектр активности, включающий способность ИТК 2-го поколения афатиниба блокировать HER2, а также, возможно неполная, перекрестная резистентность к 2 предыдущим средствам этой группы, позволяли предполагать улучшение результатов лечения, большую эффективность за счет усиления ингибирования сигнальных путей EGFR и более длительное сохранение эффекта по сравнению с ИТК 1-го поколения у больных EGFR-мутированным НМРЛ [64, 65]. Кроме того, в ряде работ указывалось на вовлечение рецепторов ErbB2 и ErbB3 в формирование приобретенной резистентности к ИТК 2-го поколения, сигнальные пути которых ингибируются афатинибом [10, 11, 66]. В дальнейшем выяснилось, что афатиниб показал скромную активность у пациентов с приобретенной резистентностью к обратимым ИТК 1-го поколения [67–69]. Определенная клиническая ценность продемонстрирована в нескольких исследованиях, посвященных изучению комбинации ИТК EGFR с бевацизумабом и цетуксимабом [70–73]. Кроме того, в рамках клинических исследований активно изучаются иммуноонкологические препараты (ниволумаб) и комбинации новых таргетных агентов (осимертиниб + МЕТ-ингибитор, или МЕК1/2-ингибитор) [74].

Безусловно, более очевидным и логичным представляется использование таргетной терапии при выявлении определенного молекулярно-генетического нарушения, не связанного с мутацией Т790М и обуславливающего приобретенную резистентность к анти-EGFR-препаратам при НМРЛ. Показательным примером в данном случае служит однорукавное открытое исследование II фазы, включившее 24 пациента с EGFR-мутированным неплоскоклеточным раком легкого IV стадии, у которых выявлена HER2-гиперэкспрессия после прогрессирования на фоне монотерапии ИТК EGFR, получавших любую выгоду от ER2-антитела трастузумаб (2 мг/кг еженедельно, после нагрузочной дозы 4 мг/кг) в комбинации с паклитакселом 60 мг/м² [75]. В указанной работе продемонстрирована хорошая переносимость данной схемы лечения и отмечено, что трастузумаб в сочетании с паклитакселом индуцировал стабильные ответы на лечение у значительной части пациентов. Контроль заболева-

ния на протяжении 6 нед был достигнут за счет частоты объективного ответа в 46 и 63 % случаев. Данное наблюдение указывает на положительную корреляцию уровня ответа/уровня контроля над болезнью с уровнем HER2-экспрессии, а также с числом копий гена *HER2*. Медиана выживаемости в группе лечения достигла 3 лет. Однако представленный режим имеет ограниченную активность в отношении метастазов в головном мозге при изолированной мозговой прогрессии с экстрацеребральной стабилизацией или частичным ответом, наблюдавшимся в 21 % случаев. Экстрацеребральные ответы встречались в 58 % случаев [75].

Несмотря на разнообразие генетических основ развития приобретенной резистентности к ИТК EGFR, исследования последних 10 лет выявили обратимый эпигенетический механизм возникновения лекарственной устойчивости. У некоторых больных НМРЛ повторное назначение ИТК EGFR, отмененных вследствие развившейся приобретенной резистентности, спустя определенный период может вновь оказаться эффективным. Кроме того, существует небольшая доля устойчивых к ИТК EGFR опухолей, в которых отсутствуют какие-либо известные генетические повреждения. Ряд исследователей делают вывод о том, что опухолевой популяции клеток присущи не только генетическая, но и эпигенетическая гетерогенность [76, 77].

Проблема поликлональности опухоли и ее очагов неоднократно являлась триггером для проведения большого количества исследований, в которых изучались различные режимы комбинированного применения ИТК, химиотерапии и лучевой терапии. В основу закладывалась идея мультимодального воздействия на гетерогенные клоны. Результаты исследования Z. Chen и соавт. демонстрируют расхождение по статусу *EGFR* в 13,9 % случаев при биопсии различных очагов у 1 больного [78]. Авторы отмечают, что чаще (24,4 %) гетерогенными были множественные легочные образования, в 14,3 % случаев отличались первичная опухоль и отдаленные метастазы, в 10,2 % – первичная опухоль и регионарные лимфатические узлы [78]. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы IMPRESS, ставшего первым проспективным исследованием, посвященным сравнению применения только химиотерапии и химиотерапии в сочетании с ИТК EGFR после прогрессирования НМРЛ на фоне терапии ИТК EGFR, и доказавшего отсутствие преимущества в указанных группах [79], становится очевидной большая ожидаемая польза от данного подхода в 1-й линии терапии НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене *EGFR*, что, в свою очередь, может претендовать на отсрочку формирования приобретенной резистентности.

Информация о новых механизмах вторичной резистентности, не связанной с мутацией Т790М, непрерывно обновляется и представляет собой интересный научный пласт, который позволит расширить горизонты эффективных возможностей для решения этой

сложной задачи. Ежегодно появляются новые данные, свидетельствующие о существовании ранее не описанных мутаций [14], комбинаций когда-то изученных генетических нарушений, лежащих в основе формирования резистентности к таргетной терапии НМРЛ. Несмотря на это, преодоление приобретенной резистентности к ИТК остается большой клинической проблемой [45], и во многих случаях, при кажущейся ясности механизмов ее развития, возможности рутинной практики весьма ограничены. Вероятно, предстоит решить еще много вопросов, касающихся отсрочки

формирования приобретенной резистентности, поиска новых мутаций, иммунных предикторов, влияния опухолевого микроокружения, гетерогенности первичной опухоли и ее метастазов, а также взаимодействия всех вышеперечисленных факторов, совершенствования и валидации диагностических панелей.

Многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков не должны отвлекать клиницистов от имеющихся результатов исследований и умения грамотного использования описанных опций в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. 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):1229–39. DOI: 10.1056/NEJMoa040938. PMID: 15118073.
- Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497–500. DOI: 10.1126/science.1099314. PMID: 15118125.
- Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169–81. DOI: 10.1038/nrc2088. PMID: 17318210.
- Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. *Future Oncol* 2015;11(8):1–13. DOI: 10.2217/fo.15.15. PMID: 25629371.
- Shi Y.K., Wang L., Han B.H. et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. *Ann Oncol* 2017;28(10):2443–50. DOI: 10.1093/annonc/mdx359. PMID: 28945850.
- Inoue A., Suzuki T., Fukuhara T. et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3340–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4692. PMID: 16785471.
- Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0904554. PMID: 19692684.
- Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866–74. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4235. PMID: 21670455.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699. PMID: 19692680.
- 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(25):2380–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530. PMID: 20573926.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–8. PMID: 23816960.
- Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327–34. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806. PMID: 23816960.
- Mok T., Cheng Y., Zhou X. et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. In: American Society of Clinical Oncology 2017.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G. 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 multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X. PMID: 21783417.
- Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213–22. PMID: 24703334.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46. PMID: 22703334.
- Park K., Ton E.H., O’Byrne K. et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):577–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. PMID: 27083334.
- Cortot A.B., Janne P.A. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014;23(133):356–66. DOI: 10.1183/09059180.00004614. PMID: 25176972.
- 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 cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2240–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246. PMID: 23470965.

20. Majem M., Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res* 2013;2(3):226–37. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.09. PMID: 25806236.
21. Jackman D., Pao W., Riely G.J. 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(2):357–60. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.7049. PMID: 19949011.
22. Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S. et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17(6):1616–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2692. PMID: 21135146.
23. Sun J.M., Ahn M.J., Choi Y.L. et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013;82(2):294–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.023. PMID: 24035188.
24. Kuiper J.L., Heideman D.A., Thunnissen E. et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014;85(1):19–24. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.03.016. PMID: 24768581.
25. Li W., Ren S., Li J. et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014;84(3):295–300. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.03.011. PMID: 24685306.
26. 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003. PMID: 21430269.
27. 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):1288–96. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3223. PMID: 28221867.
28. Yun C.H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(6):2070–5. DOI: 10.1073/pnas.0709662105. PMID: 18227510.
29. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352(8):786–92. DOI: 10.1056/NEJMoa044238. PMID: 15728811.
30. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(9):1046–61. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0337. PMID: 24893891.
31. Niederst M.J., Sequist L.V., Poirier J.T. et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015;6:6377. DOI: 10.1038/ncomms7377. PMID: 25758528.
32. Lee J.K., Lee J., Kim A. et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3065–74. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9096. PMID: 28498782.
33. Lovly C.M. ASCO educational book, 2015:e165–173.
34. Engelman J.A., 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(10):2695–706. DOI: 10.1172/JCI28656. PMID: 16906227.
35. Bean J., Brennan C., Shih J.Y. et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumours with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(52):20932–7.
36. Xu L., Kikuchi E., Xu C. et al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. *Cancer Res* 2012;72(13):3302–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3720. PMID: 22552292.
37. Cben G., Noor A., Kronenberger P. et al. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small-cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS One* 2013;8(3):e59708. DOI: 10.1371/journal.pone.0059708. PMID: 23527257.
38. Scagliotti G. A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. ASCO 2017, abstract 9019.
39. Sharma S.V., Lee D.Y., Li B. et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010;141(1):69–80. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.027. PMID: 20371346.
40. Altavilla G.A. Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistance to EGFR-TKIs. *J Clin Oncol* 2013; suppl; abstr 8047.
41. Kris G.M., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311(19):1998–2006. DOI: 10.1001/jama.2014.3741. PMID: 24846037.
42. Li B.T., Ross D.S., Aisner D.L. et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016;11(3):414–9. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.10.025. PMID: 26723242.
43. Takezawa K., Pirazzoli V., Arcila M.E. 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(10):922–33. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0108. PMID: 22956644.
44. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316(316):1039–43. DOI: 10.1126/science.1141478. PMID: 17463250.
45. Ercan D., Xu C., Yanagita M. et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2012;2(10):934–47. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0103. PMID: 22961667.
46. Zang Z., Lee J.C., Lin L. et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet* 2012;44(8):852–60. DOI: 10.1038/ng.2330. PMID: 22751098.
47. Byers L.A., 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(1):279–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1558. PMID: 23091115.
48. Bivona T.G., Heironymus H., Parker J. et al. FAS and NF- κ B signaling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 2011;471(7339):523–6. DOI: 10.1038/nature09870. PMID: 21430781.
49. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(6):442–54. DOI: 10.1038/nrc822. PMID: 12189386.
50. Della Corte C.M., Bellicevine C., Vicidomini G. et al. SMO gene amplification and activation of the henhog pathway as novel mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res*

- 2015;21(20):4686–97.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3319.
PMID: 26124204.
51. 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(20):9455–62.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1058.
PMID: 16230409.
 52. Rho J.K., Choi Y.J., Lee J.K. 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 carcinoma cell line. *Lung Cancer* 2009;63(2):210–26.
DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.05.017.
PMID: 18599154.
 53. 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(7):1152–61.
DOI: 10.1097/JTO.0b013e318216ee52.
PMID: 21597390.
 54. Buonato J.M., Lazzara M.J. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res* 2014;74(1):309–19.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4721.
PMID: 24108744.
 55. Lin K., Cheng J., Yang T. et al. EGFR-TKI down-regulates PD–L1 in EGFR mutant NSCLC through inhibiting NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463(1–2):95–101.
DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.030.
PMID: 25998384.
 56. Haratani K., Hayashi H., Tanaka T. et al. Tumour immune microenvironment and nivolumab efficacy in igfr mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790m status after disease progression during EGFR-TKI treatment. *Ann Oncol* 2017;28(7):1532–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdx183.
PMID: 28407039.
 57. Сакаева Д.Д., Гордиев М.Г. Основные механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. *Фарматека* 2017;8(341):59–65. [Sakaeva D.D., Gordiev M.G. The main mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors EGFR. *Farmateka = Pharmateka* 2017;8(341):59–65. (In Russ.)].
 58. Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future oncology. Review*. www.futuremedicine.com/doi/suppl/10/2217/fon-2017-0636(Epub ahead of print).
 59. Gandara D.R., Li T., Lara P.N. 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):1–6. DOI: 10.1016/j.clcc.2013.10.001. PMID: 24176733.
 60. Westover D., Zugazagoitia J., Cho B.C. et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2018;29(Supplement 1):i10–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdx703.
PMID: 29462254.
 61. Weickhardt A.J., Scheier B., Burke J.M. et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1807–14.
DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182745948.
PMID: 23154552.
 62. Yu H.A., Sima C.S., Huang J. et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8(3):346–51.
DOI: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f83.
PMID: 23407558.
 63. Conforti F., Catania C., Toffalorio F. et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2013;81(3):440–4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.05.019. PMID: 23810573.
 64. Solca F., Dahl G., Zoephel A. et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343(2):342–50. DOI: 10.1124/jpet.112.197756. PMID: 22888144.
 65. Modjtahedi H., Cho B.C., Michel M.C., Solca F. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(6):505–21.
DOI: 10.1007/s00210-014-0967-3.
PMID: 24643470.
 66. Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. 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):54–9.
DOI: 10.1093/annonc/mds214.
PMID: 22967997.
 67. Katakami N., Atagi S., Goto K. et al. LUX-lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3335–41.
DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0981.
PMID: 23816963.
 68. Miller V.A., Hirsh V., Cadranel J. 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): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):528–38.
DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70087-6.
PMID: 22452896.
 69. Schuler M., Yang J.C., Park K. et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX–Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2015;27:417–23.
 70. Akito Hata. Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Multicenter single arm phase II trial (ABC-study). Abstract 9034. Poster Session (Board #360). ASCO 2017. Clinical trial information: UMIN000014710.
 71. Rosell R., Dafni U., Felip E. et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, Phase II trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):435–44.
DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30129-7.
PMID: 28408243.
 72. Janjigian Y.Y., Smit E.F., Groen H.J. 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(9):1036–45.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326.
PMID: 25074459.
 73. Horn L. Continued afatinib (A) with the addition of cetuximab (C) after progression on afatinib in patients with acquired resistance (AR) to gefitinib (G) or erlotinib (E). *Oncol Biology Physics*, 2014, 90 Suppl, Abstr 3333.
 74. Corallo S., D’Argento E., Strippoli A. et al. Treatment options for EGFR T790M-negative EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 2017;12(2):153–61.
DOI: 10.1007/s11523-017-0479-4.
PMID: 28188446.
 75. De Langen A. Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. ASCO 2017, abstract 9042.
 76. 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(5):336–42.
DOI: 10.1038/nrg2556.
PMID: 19337290.

77. Gupta P.B., Fillmore C.M., Jiang G. et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell* 2011;146(4):633–44. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.026. PMID: 21854987.
78. Chen Z., Zhong W.Z., Zhang X.C. et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist* 2012;17(7):978–85. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0385. PMID: 22673630.
79. Soria J.C., Wu Y.L., Nakagawa K. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):990–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00121-7. PMID: 26159065.

Вклад авторов

Е.В. Карабина: разработка плана работы, сбор информации о состоянии вопроса, поиск литературы, анализ документов, обобщение информации, сравнение информации из разных источников, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Л.Н. Любченко: корректное определение предмета и темы, обогащение документации путем личных обменов, подбор и доступ к документам, систематизация разрозненных знаний;

М.М. Давыдов: обзор перспективных идей, выделение новых направлений исследований.

Authors' contributions

E.V. Karabina: development of the workplan, information gathering on the state of the problem, literature search, document analysis, information synthesis, comparison of information from various sources, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

L.N. Lubchenko: correct definition of the subject and theme, enrichment of documentation through personal exchange, selection and access to documents, systematization of segmental knowledge;

M.M. Davydov: review of promising ideas, identification of new research directions.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.