

# ВОЗМОЖНОСТИ РЕБИОПСИИ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С EGFR+ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (НМРЛ) ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ (ИТК) С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

**POSSIBILITIES OF REBIOPSY FOR  
MOLECULAR GENETIC TESTING IN  
PATIENTS WITH EGFR+ ADVANCED NON-  
SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH  
PROGRESSION WHILE TAKING TYROSINE  
KINASE INHIBITORS (TKI) TO DETERMINE  
THE MECHANISMS OF RESISTANCE**

**D. Marinov  
L. Laktionova  
E. Reutova  
D. Yudin**

*Summary.* Lung cancer is still one of the most serious human diseases. In latest years, the spread of this form of cancer has become epidemic, and WHO's worst predictions for rising morbidity and mortality have been justified. At present, in most patients (60–80%) suffering from recently found non-small cell cancer (NSCLC) in Russia, it is diagnosed with stage III–IV, which requires drug treatment. Currently, this type of malignant disease is leading in mortality among other oncological pathologies in developed countries and continues to be an urgent oncology problem. The identification of the disease for the most part in developed stages, when surgical treatment is not indicated, determines the place of radiation and chemotherapy in the provision of palliative care in this category of patients. The modern tactics of medicamental treatment is based on an agreement on the need for individualized treatment. The detection of point genetic mutations and the selection of targeted medicine that affect precisely this link in the chain of pathological processes that ensure vital activity and expansive growing of the tumor allow us to achieve the desired antitumor effect and quite often significantly improve long-term treatment results. The regularities of the resistance's formation to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the erydermal growth factor (EGFR) are characterized by significant genetic and histological heterogeneity, including factors such as the amplification of MET and HER2, transformation into SCLC, the acquisition by tumor cells of signs of an epithelial-mesenchymal transfer, similarly to the appearance of secondary mutational changes. The EGFR T790M mutation is recognized in about 50% of patients who have received immunity to 1st and 2nd generation TKIs. Thus, it becomes necessary to

**Маринов Димитр Тодорович**

*К.м.н., в.н.с., НИИ Клинической Онкологии им. ак.  
РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва  
marinov@bk.ru*

**Лактионова Людмила Валентиновна**

*Д.м.н., профессор, ЗАО «МЦК»; ФГОУ ДПО Институт  
повышения квалификации ФМБА России, Москва  
laktionova@list.ru*

**Реутова Елена Валерьевна**

*К.м.н., с.н.с., НИИ Клинической Онкологии им. ак.  
РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва  
evreutova@rambler.ru*

**Юдин Денис Иванович**

*К.м.н., с.н.с., НИИ Клинической Онкологии им. ак.  
РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва  
yudinden@mail.ru*

*Аннотация.* Рак легкого (РЛ) остается одним из самых серьезных заболеваний человека. В последние годы распространение этой формы рака приобрело эпидемический характер, оправдываются наихудшие прогнозы ВОЗ по росту заболеваемости и смертности. Сегодня у большей доли больных (60–80%) с вновь выявленным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в России заболевание диагностируется на III–IV стадии, что требует лекарственного лечения. РЛ лидирует по показателю смертности среди других злокачественных заболеваний в развитых странах и до сих пор является актуальной проблемой онкологии. Выявление РЛ большей частью на запущенных стадиях, когда хирургическое лечение не показано, определяет место лучевой и химиотерапии (ХТ) в оказании паллиативной медицинской помощи у данной категории больных. Современная тактика лекарственного противоопухолевого лечения основывается на понимании необходимости индивидуализации лечения. Обнаружение точечных генетических мутаций и подбор таргетных препаратов, воздействующих именно на это звено цепочки патологических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность и экспансивный рост опухоли, позволяет добиваться желаемого противоопухолевого эффекта и довольно часто существенно улучшает отдаленные результаты лечения. Механизмы формирования резистентности к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) эридермального фактора роста (EGFR) характеризуются значительной генетической и гистологической гетерогенностью,

re-obtain a sample of tumor tissue from the site of progression. The study of certain characteristics of the primary tumor, performed at the stage of early diagnosis, may not be fully informative for planning the treatment of relapse of the disease or when it progresses during therapy. The selection of methods for repeated analysis of the tumor's characteristics during treatment is an urgent problem in the daily activities of a doctor.

*Keywords:* rebiopsy, resistance to TKI, common non-small cell lung cancer, NSCLC, EGFR, T790M.

**П**оследние достижения в лечении НМРЛ в большой степени связаны с пониманием молекулярно-генетических свойств злокачественного образования. Показательным является исследование Kris et al. по сравнению результатов лекарственного лечения НМРЛ на основе выявления генетического статуса опухоли: медиана выживаемости больных в группе, которой была назначена таргетная терапия при выявлении активирующей мутации, составила 3,5 года, а в группе без активирующих мутаций — 2,1 года. Спектр выявленных мутационных изменений был следующим: KRAS (25%), EGFR (15%), транслокации ALK (8%), редкие мутации EGFR (6%), 2 одновременные мутации (4%), BRAF (2%), HER2 (2%), PIK3CA (1%), MET амплификация (1%), NRAS (1%), MEK1 (<1%). Следует сказать, что лечение пациенты получали как в рамках клинической практики, так и в клинических исследованиях [2,8,9,11,12,14].

Необходимо уточнить, что ген EGFR кодирует трансмембранный белок — рецептор эпидермального фактора роста, который при связывании с соответствующими лигандами инициирует передачу сигнала по нескольким внутриклеточным каскадам, активность которых регулирует ряд процессов, прежде всего — выживаемость клеток и их пролиферацию. Наличие точечных мутационных изменений в 18-м экзоне, делеции в 19-м экзоне и точечных мутаций в 21-м экзоне данного гена ассоциируются с потенциальной гиперчувствительностью опухолевых клеток к gefитинибу, афатинибу, эрлотинибу или осимертинибу [17]. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ препаратами ИТК EGFR был разочаровывающим. Но неудача только подхлестнула поиск возможных причин того, почему у некоторых больных наблюдались выраженные

включая такие факторы, как амплификация MET и HER2, трансформация в мелкоклеточный рак легкого, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, а также появление вторичных мутационных изменений. Мутация EGFR T790M наблюдается примерно у половины пациентов, которые имеют приобретенную резистентностью к ИТК 1-го и 2-го поколения. Таким образом, появляется необходимость повторного получения образца опухолевой ткани из очага прогрессирования. Изучение тех или иных характеристик первичной опухоли, выполненных на этапе ранней диагностики, может оказаться не в полной мере информативным для планирования лечения рецидивов заболевания или при прогрессировании его на фоне терапии. Выбор методов повторного анализа характеристик опухоли в процессе лечения является актуальной проблемой в повседневной деятельности врача. По данным проведенных нами исследований дальнейшая тактика лечения (после 1–3 линии терапии) изменилась у 72% больных, причем у 52 пациентов (72,2%) выявили мутацию вторичной резистентности типа T790M+.

*Ключевые слова:* ребиопсия, резистентность к ИТК, распространенный немелкоклеточный рак легкого, НМРЛ, EGFR, T790M.

эффекты от применения этих препаратов. Оказалось, что препараты этого класса были эффективны при терапии опухолей, в которых имелись некоторые виды мутаций гена EGFR. Целый ряд клинических испытаний продемонстрировал преимущество ИТК перед ХТ в 1-й линии лечения [16,19,20,21]. Сравнение четырех исследований 3-й фазы по факторам режима, медианы БРВ, ОВ и ЧОО приведены в Таблице 1.

Следует отметить особенность реальной врачебной практики. Нередко приходится долго ждать результатов молекулярно-генетического исследования злокачественного образования, отчасти и из-за небольшого количества опухолевого материала, и больные начинают терапию с ХТ. Однако для когорты пациентов с наличием мутации в обсуждаемом гене доказана эффективность данного класса препаратов и во 2-й линии. Исследование Fiala et al [13], сравнивающее результаты лечения эрлотинибом и доцетакселом во 2-й линии терапии распространенного НМРЛ, продемонстрировало, что безрецидивная выживаемость достигла 2,1 месяца в группе доцетаксела по сравнению 1,9 месяца в группе эрлотиниба у пациентов без мутаций ( $p=0.879$ ) и 8,4 месяцев у пациентов с данной мутацией ( $p=0.017$ ). Назначение эрлотиниба или афатиниба у «EGFR положительных» больных во 2-й линии терапии вошло в клинические рекомендации с 2014 года [18].

Нужно сказать, что наиболее рациональной стратегией медикаментозного лечения НМРЛ с наличием активирующих мутаций EGFR является применение ИТК, начиная с 1-й линии терапии. Именно этот подход позволяет двукратно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической или местно-распространенной

Таблица 1. Исследования 3-й фазы, сравнивающие эффективность ИТК и ХТ в 1-й линии лечения.

Исследование	Режим	Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ), месяцы	Медиана общей выживаемости (ОВ), месяцы	Частота объективных ответов (ЧОО)%
IPASS(21)	Гефитиниб-карбоплатин/паклитаксел	9,5–6,3	21,6–21,9	71,2–47,3
NEJ002 (22)	Гефитиниб-карбоплатин/паклитаксел	10,8–5,4	27,7–26,6	73,7–30,7
OPTIMAL (23)	Эрлотиниб-гемцитабин/карбоплатин	13,1–4,6	22,7–28,9	83–36
EURTAC (24)	Эрлотиниб-цисплатин/доцетаксел/гемцитабин	9,7–5,2	19,3–19,5	58–15

формой заболевания. Несколько рандомизированных клинических испытаний определили и доказали эффективность препарата афатиниб (ИТК 2-го поколения), заключающуюся в следующем: во-первых, в достоверном увеличении времени без прогрессирования (ВБП) при использовании в 1-й линии терапии метастатического EGFR-мутированного НМРЛ по сравнению с ХТ, вне зависимости от характера мутации гена; во-вторых, в преимуществе в отношении ОВ в качестве 1-й линии терапии при частых мутационных изменениях в гене EGFR, например, при Del19 (ОВ увеличивается более чем на один год по сравнению с использованием ХТ); в-третьих, в положительном эффекте для ВБП, времени продолжительности лечения (ВПЛ) и ЧОО по сравнению с гефитинибом; в-четвертых, в терапевтической эффективности при метастазах в головной мозг и множестве прочих редко встречающихся мутационных изменений; в-пятых, в изменении дозировки препарата для лучшей переносимости терапии, которая выступает действенным способом снизить частоту медикаментозной токсичности при отсутствии ухудшения терапевтической эффективности. Также доказана эффективность применения данного таргетного препарата в терапии с РЛ при наличии мутационных изменений в гене HER2 [6].

Приобретение устойчивости изначально чувствительных к ИТК 1-го или 2-го поколения злокачественных клеток обычно связано с возникновением в гене EGFR вторичных мутационных изменений (T790M ~56%), а также с активацией других протоонкогенов (чаще всего — MET, KRAS, BRAF, Her-2) и с изменением клеток аденокарциномы в мелкоклеточный тип рака (до ~11% случаев). Нужно понимать, что если приспособление новообразования к терапии действительно протекает с помощью механизма возникновения мутации вторичной резистентности, то достаточно перспективным является применение во второй линии терапии EGFR T790M-специфического ингибитора — осимертиниба. С другой стороны, если устойчивость возникла с помощью другого механизма, то не следует назначать осимертиниб [15,17].

Необходимо обратить внимание, что полученные данные в первую учитывают биологические характе-

ристики злокачественного образования и степень его распространенности. Для объективной оценки этих особенностей используется анализ биопсийного материала, который можно получить различными способами: с использованием малоинвазивных эндоскопических или транскутанных пункционных методов или при малотравматичном хирургическом вмешательстве [1, 7].

И даже несмотря на то, что для получения образцов опухолевой ткани используется большое количество методов, уровень морфологически верифицированных случаев является достаточно низким и не превосходит 74% [5], что препятствует оказанию значительной части больных индивидуализированной медицинской помощи.

Необходимо констатировать, что ведущей проблемой до сих пор остается выбор метода получения материала, так как основными критериями являются травматичность и инвазивность метода, а также получение адекватного количества ткани злокачественного образования. В образцах, которые предназначены для анализа ДНК, РНК и белковых лизатов, содержание злокачественных клеток должно быть минимум 60% [8]. Возвращаясь к вопросу о морфологической структуре опухоли, следует также подчеркнуть, что и злокачественные клетки из-за генетической нестабильности являются достаточно гетерогенными [4].

Следует остановиться на проблеме надежности разных методов диагностики опухолевого материала. При центральной клиничко-анатомической форме заболевания или подкожном расположении метастатического очага не возникает значительных трудностей для получения материала, вполне достаточно выполнение бронхоскопии, либо тотальной биопсии подкожного образования (причем зачастую под местной анестезией). Основные трудности возникают при расположении целевых опухолевых очагов в плевральной полости либо в легочной паренхиме. При торакоскопических вмешательствах диагностический материал в адекватном количестве и качестве удается получить практически в 100% случаев [1]. Однако у ранее леченных больных условия

оперирования зачастую хуже за счет изменения структуры тканей, развития спаек в плевральной полости и т.д. При проведении эндосонографии из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или трахео-бронхиального дерева в сочетании с тонкоигольной пункцией (ТИП) можно получить образец опухолевой ткани как из первичной опухоли легкого, так и/или из пораженных лимфоузлов корней легких, средостения. При применении этих методик показатель чувствительности достиг 91%, а и специфичности — 100% [3]. Ценность для диагностических целей чрескожной трансторакальной пункции новообразования или метастазов в легком при рентгенологическом контроле достигает 80–95%. Чувствительность, точность и специфичность этой методики равны 82–99%, 64–97% и 86–100% [7].

Необходимо сказать, что количественные и качественные характеристики биопсийного материала оказывают влияние на морфологическую оценку, а также определяют возможность провести генетическое исследование для персонализации лечения. Однако во время проведения этой процедуры при развитии заболевания возможно столкновение с проблемами технического плана из-за трудности в доступе к злокачественному образованию, а также общего тяжелого состояния пациента. Помимо этого, вследствие нарушения правил закрепления ткани качество биопсии может снизиться. Также не исключается и то, что из-за гетерогенности злокачественного образования полученный материал может не быть репрезентативным.

С другой стороны, жидкостная биопсия как альтернативный диагностический подход на сегодняшний день обладает низкой чувствительностью при сравнении с тестированием мутации в ткани, а на ранних стадиях развития опухоли или при ограниченном метастатическом процессе количества опухолевой ДНК (ц-ДНК), которая находится в состоянии циркуляции, может быть недостаточно для постановки диагноза. Однако исследование с ц-ДНК плазмы крови обладает также и рядом преимуществ перед биопсией: минимальной инвазивностью, возможностью получения материала в любой период лечения, а также отсутствием гетерогенности получения образца [12].

Теперь перейдем к описанию проведенного нами исследования.

### Цель исследования

Изучение возможности и обоснование выполнения ребиопсии НМРЛ после проведенной таргетной терапии с целью возможного получения образца опухолевой ткани из очага прогрессирования, достаточного для морфологической верификации опухоли и проведения ее повторного генетического анализа, что тем самым

обеспечивает условия, необходимые для рационального планирования тактики лекарственного противоопухолевого лечения.

### Дизайн исследования

Ретроспективный анализ эффективности различных видов малоинвазивной пункционной диагностики для получения достаточного цитологического и/или гистологического материала, оценка достаточности полученной информации для формирования уточненного диагноза (уточнения морфологической структуры злокачественного образования); ретроспективный анализ результатов генетического исследования образцов.

Критерии включения были следующими: в исследование входили больные с диссеминированным РЛ, которым была проведена пункционная биопсия при прогрессировании на фоне лечения препаратами ИТК для уточнения механизмов резистентности к этой группе медикаментов 1-го и 2-го поколений.

### Материалы и методы

С ноября 2015 по ноябрь 2019 года повторные диагностические вмешательства были выполнены у 72 больных с диссеминированным НМРЛ, ранее получавших ИТК 1-го или 2-го поколения: 36 пациентов принимали гефитиниб, 4 — эрлотиниб, 32 — афатиниб. При этом из них мужчин было 18 (25%), а женщин — 54 (75%). Возраст больных варьировал от 27 до 81 лет. Обязательным условием была возможность получения образца опухолевой ткани из очага прогрессирования (гистологического или цитологического) и/или жидкостная биопсия для повторного молекулярно-генетического исследования с целью определения механизмов резистентности. В спектр исследуемых изменений включались: определение гистогенеза опухоли (возможная трансформация в мелкоклеточный рак), исследование на исходную мутацию в гене EGFR, мутация типа T790M. У 43 (59,7%) пациентов, у которых удалось получить «свежий» образец опухолевой ткани, выполнены следующие диагностические вмешательства: 4 (9,4%) диагностических пункции плевральной полости (цитологическое исследование плевральной жидкости); 2 (4,6%) биопсии метастазов в подкожно-жировой клетчатке; 36 (83,7%) трансторакальных пункционных биопсий опухолевых узлов в легких или по плевре; 1 (2,3%) — удаление мтс-очага в головном мозге. У всех этих пациентов также проводился анализ плазмы крови на мутацию вторичной устойчивости к терапии типа T790M, а у 29 (40,3%) — только жидкостная биопсия, так как получить образец опухолевой ткани из очага прогрессирования не представлялось возможным. Достаточное количество опухолевого мате-

риала было получено у всех 43 пациентов. После проведенных процедур осложнений отмечено не было.

## Результаты

По данным проведенных исследований полученного материала у 32 (44,4%) больных была выявлена мутация вторичной резистентности типа T790M (12 принимали гефитиниб и 20 — афатиниб): 23 (72%) пациента после малоинвазивной диагностики и 9 (28%) пациентов по результатам только жидкостной биопсии. У 2 (2,8%) пациентов выявлена трансформация в мелкоклеточный рак, у оставшихся 38 пациентов (52,8%) — причины резистентности не установлены. Из 23 пациентов, у которых была выявлена мутация типа T790M на основе образца опухолевой ткани, по результатам анализа плазмы крови только у 2 (8,6%) пациентов выявлено совпадение результатов. У остальных — ложноотрицательный результат. Пациенты, у которых была выявлена мутация вторичной резистентности, получили терапию осимертинибом, больные с мелкоклеточным раком легкого получили ХТ в режиме этопозид + цис/карбоплатин. Остальные пациенты получили стандартную химиотерапию +/- иммунотерапия +/- моноклональные антитела.

## Выводы

Таким образом, выбор дальнейшего лечения у больных диссеминированным НМРЛ после прогрессирования на фоне приема ИТК 1-го или 2-го поколения в рамках повседневной клинической работы не представляет большого количества альтернатив. Наиболее часто назначается ХТ, если общее состояние пациента позволяет проводить подобный вид лечения. Однако возможность выполнения ребиопсии из очага прогрессирования, несмотря на значительные трудности в ряде случаев, позволяет изменить тактику лечения, а также значительно улучшить качество и увеличить срок жизни пациентов, страдающих данной патологией.

При этом необходимо учитывать, что мутации T790M не являются универсальным механизмом резистентности, следовательно, нет никакой гарантии, что пациенты с рефрактерными EGFR-положительными опухолями будут подвергаться воздействию осимертиниба. Таким образом, основываясь на молекулярной эволюции этих опухолей, можно предположить, что последовательное назначение ИТК EGFR и резервирование осимертиниба для использования во время документированной резистентности может иметь больше смысла, если мы хотим получить наилучшие долгосрочные результаты. Когда мы лечим пациента с мутациями EGFR и прогрессирующим заболеванием, мы надеемся стимулировать длительную реакцию на ИТК, поэтому терапия в этом сценарии больше напоминает марафон, чем спринт. Разумеется, следует

понимать, что множественные факторы, индивидуальные в каждом случае, помогают определить решения по лечению в 1-й и 2-й линии терапии, включая доступные варианты медикаментозного лечения, которые сильно различаются в разных частях света, государствах и даже городах одной страны. Также следует внимательно проанализировать и учитывать такие факторы, как эффективность препарата, профиль медикаментозной токсичности и возможные нежелательные явления, ухудшающие качество жизни пациента и часто ведущие к отмене терапии, существующие сопутствующие заболевания в анамнезе больного, наличие метастазов в головной мозг и немаловажный экономический фактор — стоимость лечения. От учета всех этих характеристик в конечном итоге будет зависеть выбор препарата для лечения в рамках персонализированного подхода к терапии, который сегодня является золотым стандартом в лечении больных, в том числе и при наличии злокачественных образований.

В заключение следует отметить, что дальнейший анализ и подробное исследование механизмов резистентности к лекарственной терапии РЛ по-прежнему остается важнейшей проблемой для современной онкологии и медицины в целом. Это связано с тем, что РЛ лидирует по показателю смертности среди других онкологических заболеваний в развитых странах и часто диагностируется на поздних стадиях, из-за чего проведение хирургического лечения становится невозможным. Несмотря на неудачи в раннем опыте лечения таргетными препаратами, сегодня они кажутся наиболее эффективной и рациональной опцией в лечении пациентов с обсуждаемой онкологической патологией с наличием определенных мутаций на поздних стадиях, когда операционное вмешательство не показано, поскольку таргетные препараты воздействуют на конкретное звено патологических процессов, производя активный противоопухолевый эффект.

Кроме того, выбор методов повторного анализа характеристик опухоли в процессе лечения также остается важной проблемой в рутинной деятельности онколога, поскольку зачастую приводит к смене терапии на более эффективную. Этот вопрос в свою очередь также нуждается в дальнейшем изучении, что представляется актуальным направлением исследований. Также необходимо учитывать, что исследованные до сих пор мутации, выявление которых используется для назначения терапии при онкологических заболеваниях, в том числе и T790M, не выступают в качестве универсального механизма резистентности, поэтому их наличие не ведет к полной уверенности в том, что конкретные таргетные препараты обязательно приведут к успешному лечению опухоли. Обнаружение других мутаций, являющихся более точными предикторами ответа на терапию, способствовало бы лучшему пониманию механизмов резистентности и более явным успехам в лечении пациентов с РЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердиев А.К., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Современные возможности видеоторакоскопии в практике торакальной онкологии. Вестник Московского онкологического общества. 2009. № 5.
2. Безрукова О.В., Волкова И.В. Экогенные риски дискогенной дегенерации и современные пути физиотерапевтической коррекции // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Том 2 № 4. С. 153–157.
3. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечипай А.М., Чистякова О.В., Лактионов К.К., Долгушин Б.И., Унгиадзе Г.В., Маринов Д.Т., Назлиев П.Б. Роль тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии в морфологической верификации рака легкого. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2015. № 4. стр. 63–72.
4. Зборовская И.Б. Современные стратегии исследования маркеров опухолевого роста в клинической практике. Успехи молекулярной онкологии. 2, 2014, 4–15.
5. Каприн А.Д., Старицкий В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) М., 2017., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.
6. Карабина Е.В., Любченко Л.Н., Давыдов М.М. Афатиниб в лечении метастатической и местно-распространенной аденокарциномы легкого с наличием мутаций EGFR: новые грани изученных возможностей // Медицинский совет. 2017. № 14 стр. 46–55.
7. Маринов Д.Т., Маргарян А.Г., Назлиев П.Б. Роль тонкоигольных пункций в морфологической верификации и молекулярно-генетическом тестировании рака легкого // Инновации и инвестиции. 2016. № 11 стр. 168–172.
8. Наронова Н.А., Кокарева О.В., Лаптева И.О., Спицына Т.П. Критерии эффективности средств для реминерализующей терапии // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Том 2 № 3. С. 81–84.
9. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6 (60). С. 48–55.
10. Юдин Д.И., Антеев А.А., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Лактионов К.К. Повторная биопсия у больных немелкоклеточным раком легкого IV стадии после лекарственного лечения // Российский онкологический журнал, М., 2016. № 4 стр. 179–185.
11. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014;4:1046–1061.
12. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:3484–3515.
13. Fiala O, Pesek M, Finek J, Krejci J, Bortlicek Z, Benesova L, Minarik M. Second line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy. Neoplasma. 2013;60(2):129–34.
14. Kris MG et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8019).
15. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1, tyrosine kinase inhibitor naive patients with advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13:1138–1145.
16. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362:2380–2388.
17. 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.
18. NCCN guidelines, ver. 1.2014. www.nccn.org
19. 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–E2133.
20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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;13:239–246.
21. Zhou C, Wu YL, 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 multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12:735–742.

© Маринов Димитр Тодорович ( marinov@bk.ru ), Лактионова Людмила Валентиновна ( laktionova@list.ru ),

Реутова Елена Валерьевна ( evreutova@rambler.ru ), Юдин Денис Иванович ( yudinden@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»