

САКАЕВА Д. Д., ГОРДИЕВ М. Г.
SAKAEVA D. D., GORDIEV M. G.

Рецептор эпидермального фактора роста как мишень молекулярно-направленной терапии у непредлеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer

Цитирование: SAKAEVA D. D., GORDIEV M. G. Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours* 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – один из наиболее важных и наиболее изученных сигнальных путей, регулирующий рост, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку клеток у млекопитающих [1]. В тоже время EGFR и семейство белков – эпидермальных факторов роста, играют центральную роль в патогенезе и прогрессии различных видов опухолей [2]. В 80-х годах прошлого века была выдвинута гипотеза о том, что данный сигнальный путь может стать мишенью для лекарственной терапии [1]. В настоящее время существует 3 поколения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) EGFR. Препараты данного класса активно используются в клинической практике для лечения больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Исследования этих препаратов продолжаются. В данном обзоре освещены возможности использования ИТК в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ, а также в адьювантном режиме.

Abstract

Epidermal Growth factor receptor (EGFR) is one of the most significant and studied signaling pathway, regulating growth, survival, proliferation and differentiation of mammalian cells. At the same time EGFR and its protein family play a central role in pathogenesis and progression of different type of tumors. In the 80-s, it was proposed that this signaling pathway could be the target for the therapy. Today there are 3 generations of tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This drug class is actively used in clinical practice for therapy of patients with EGFR mutation positive advanced non small cell lung cancer (NSCLC). Investigation of TKIs is continuing. In this review, the options of TKI use in the adjuvant setting and the 1st line treatment of advanced NSCLC are highlighted.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

EGFR мутация, ИТК, НМРЛ

KEY WORDS

EGFR mutation, TKIs, NSCLC

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ РКОД МЗ РБ г. Уфа, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Гордиев Марат Гордиевич – заведующий молекулярно-диагностической лабораторией ГБУЗ РКОД МЗ РТ г. Казань, e-mail: marat7925@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Sakaeva Dina Damirovna – MD, RhD, DSc, professor, deputy chief doctor of SBHI Republican clinical oncology dispensary of MoH of Bashkortostan Republic in Ufa, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Gordiev Marat Gordievitch – chief of molecular-diagnostic laboratory in SAHI, Republican clinical oncology dispensary of MoH of Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: marat7925@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Мутации в гене EGFR

Мутации гена EGFR встречаются примерно в 10% случаев в популяции больных НМРЛ Северной Америки и Западной Европы и в 30–50% случаев в странах Восточной Азии [4]. В российской популяции мутации гена EGFR встречаются у 20% больных с аденокарциномой [5].

Активирующие мутации гена EGFR находятся в 4-х первых экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен рецептора – 18–21. Эти мутации очень разнообразны и включают точечные мутации, делеции и инсерции [3]. Наиболее распространенными мутациями являются делеции в 19-й экзоне (45% случаев НМРЛ) и мутация L858R в 21-й экзоне (40–45% случаев НМРЛ). Замены нуклеотидов в 18-й экзоне (например, G719C или G719S) и инсерции в 20-й экзоне встречаются с одинаковой частотой – 5%. В различных участках гена могут также встречаться редкие точечные мутации [4].

1-я линия терапии больных НМРЛ с мутацией гена EGFR

Применение ИТК EGFR в 1-й линии терапии больных НМРЛ с мутацией гена EGFR рекомендовано всеми ведущими онкологическими обществами (RUSSCO, ASCO, NCCN, ESMO) [6–9], в том числе для больных с тяжелым соматическим статусом [7]. Эффективность препаратов данного класса была доказана в международных многоцентровых рандомизированных исследованиях, в которых ИТК сравнивались с химиотерапией (ХТ) у больных распространенным НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR. ИТК EGFR позволяют достичь выживаемости без прогрессирования (ВБП) более года, объективного ответа (ОО) у 70% больных и при этом существенно улучшить качество жизни больных НМРЛ [10–18] (Таблица 1).

В связи с вышесказанным важно проведение молекулярно-генетического теста до начала лечения пациента. Однако в рутинной практике достаточно часто результаты тестирования врач получает уже после начала химиотера-

Таблица 1. Эффективность ИТК EGFR в крупных рандомизированных исследованиях 3 фазы

Название исследования	Тип исследования	Популяция	EGFRm+ (N)	Объективный ответ(%)	Медиана ВБП (мес)		
					Все EGFRm	Основные EGFR мутации*	ОВ (мес)
IPASS [10] (гефитиниб, Иресса®, AstraZeneca UK Ltd. Великобритания)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Восточно-азиатская	261	71.2 vs. 47.3	9.5 vs. 6.3	Нет данных	21.6 vs. 21.9
First-SIGNAL [11] (гефитиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Корейская	42	84.6 vs. 37.5	8.0 vs. 6.3	Нет данных	27.2 vs. 25.6
NEJ 002 [12] (гефитиниб)	Проспективный отбор	Японская	228	73.7 vs. 30.7	10.8 vs. 5.4	Нет данных	30.5 vs. 23.6
WJTOG 3405 [13] (гефитиниб)	Проспективный отбор	Японская	172	62.1 vs. 32.2	Нет данных	9.2 vs. 6.3	30.9 vs. не достигнута
OPTIMAL [14] (эрлотиниб, Тарцева®, Хоффманн-Ля Рош Лтд. Швейцария)	Проспективный отбор	Китайская	154	83.0 vs. 36.0	Нет данных	13.1 vs. 4.6	22.6 vs. 28.8
EURTAC [15] (эрлотиниб)	Проспективный отбор	Европейская	173	58.0 vs. 15.0	Нет данных	9.7 vs. 5.2	19.3 vs. 19.5
TORCH [16] (эрлотиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Европейская	39	42.1 vs. 25.0	Нет данных	9.7 vs. 6.9	18.1 vs. 32.5
LUX-Lung 3 [17] (афатиниб, Гиотриф®, Boehringer Ingelheim Pharma. Германия)	Проспективный отбор	Азиатская и европейская	345	56.0 vs. 23.0	11.1 vs. 6.9	13.6 vs. 6.9	Не достигнута
LUX-Lung 6 [18] (афатиниб)	Проспективный отбор	Азиатская	364	66.9 vs. 23.0	11.0 vs. 5.6	11.0 vs. 5.6	22.1 vs. 22.2

пии. В таком случае, если статус мутации положительный, можно прервать химиотерапию и назначить ИТК EGFR или закончить лечение и назначить ИТК EGFR, не дожидаясь прогрессирования [9].

Совместное применение ИТК и химиотерапии в различных режимах

В последнее время широкое распространение получили работы, изучающие совместное использование цитостатиков и ИТК EGFR в различных режимах в 1-й линии терапии [19]. В основе этих работ лежит гипотеза, что комбинация ХТ и ИТК может снизить риск возникновения приобретенной резистентности и продлить выживаемость по сравнению с монотерапией ИТК у больных распространенным НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR.

Исследуются следующие режимы совместного применения ИТК и цитостатической терапии:

1. одновременное назначение
2. последовательное назначение:
 - сначала ИТК, затем химиотерапия
 - сначала химиотерапия, затем ИТК

Одним из первых крупных исследований было исследование III фазы FASTACT-2 [20]. В него включались непредлеченные больные НМРЛ IIIB/IV стадии, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы: химиотерапия (6 циклов, гемцитабин (1250 мг/м², дни 1 и 8, внутривенно) с платиной (карбоплатин АUC5 или цисплатин 75 мг/м², день 1) и эрлотиниб (150 мг/день, дни 15–28) или химиотерапия и плацебо каждые 4 недели. Всего был включен 451 пациент. Медиана ВВП в группе ХТ и эрлотиниба составила 7,6 месяцев (95% ДИ 7,2–8,3), а в группе, получившей только химиотерапию – 6 месяцев (95% ДИ 5,6–7,1, ОР 0,57 [0,47–0,69]; $p < 0,0001$). Медианы общей выживаемости (ОВ) составили 18,3 месяца (95% ДИ 16,3–20,8) и 15,2 месяца (95% ДИ 12,7–17,5) соответственно (ОР 0,79 (95% ДИ 0,64–0,99); $p = 0,0420$). Более значимые различия выявлены в подгруппе больных с мутацией гена EGFR ($n = 49$ в группе ХТ+ИТК, $n = 48$ в группе ХТ+плацебо): медиана ВВП в группе ХТ+ИТК 16,8 месяцев (95% ДИ 12,9–20,4) в сравнении с 6,9 месяцами в группе ХТ+плацебо (95% ДИ 5,3–7,6), ОР 0,25 (95% ДИ 0,16–0,39); $p < 0,0001$; медианы ОВ 31,4 месяца (95% ДИ 22,2–верхний предел не определен) и 20,6 месяцев (95% ДИ 14,2–26,9) соответственно, ОР 0,48 (95% ДИ 0,27–0,84); $p = 0,0092$. В предложенном в данном исследовании режиме лечение начиналось с химиотерапии. Авторы предполагают, что в виду гетерогенности опухоли химиотерапия позволит убрать опухолевые клоны без мутации гена EGFR, а эрлотиниб, блокируя клетки в G1 фазе, усилит фазозависимую активность цитостатической терапии.

В исследовании II фазы Shintaro Kanda и соавт. (Япония) [21] исследовалось совместное применение ИТК и хи-

миотерапии в альтернирующем режиме, причем последовательность терапии была обратной: больные сначала получали ИТК, а затем ХТ. В данное исследование включались больные с наличием активирующей мутации в гене EGFR. Однако данное исследование было односторонним. Гефитиниб назначался с 1 по 56 день в зарегистрированной дозе (250 мг/сут), и после 2-недельного перерыва пациенты получали 3 цикла цисплатина (80 мг/м²) и доцетаксела (60 мг/м²) на 71-й, 92-й и 113-й день. С 134-го дня пациенты вновь получали гефитиниб до прогрессирования. Одно-, двух- и трехгодичная выживаемость без прогрессирования была соответственно 59,4%, 37,5% и 33,8%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19,2 мес. Выживаемость 1-, 2-, и 3-годичная составила соответственно 90%, 82,9% и 62,4%. Медиана выживаемости на момент анализа не была достигнута.

Конкурентный (С) и последовательный альтернирующий режим (S) применения гефитиниба с химиотерапией у больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR сравнивались в рандомизированном исследовании II фазы NEJ005 [22]. В группе С ранее не леченные пациенты получали гефитиниб 250 мг/сут ежедневно и химиотерапию – пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день и карбоплатин АUC6 в 1-й день каждые 3 недели. Пациенты получили 6 циклов химиотерапии с последующим продолженным приемом гефитиниба 250 мг/сут ежедневно и поддерживающую терапию пеметрекседом. В группе S пациенты сначала принимали гефитиниб 250 мг/сут ежедневно с 1 по 28-й день, затем химиотерапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² и карбоплатин АUC6 в 29 и 51-й день до 3 циклов, затем гефитиниб 250 мг/сут и пеметрексед в поддерживающем режиме.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе С составила 18,3 мес, в группе S – 15,3 мес ($p = 0,2$). Медиана общей выживаемости в группе С – 41,9 мес, в группе S – 30,7 мес ($p = 0,042$). Частота объективных ответов в обеих группах была схожей (87,8% и 84,6% соответственно). Конкурентный режим применения гефитиниба с химиотерапией может обеспечивать преимущество по показателю ОВ. Данный режим был выбран для сравнения с монотерапией гефитинибом в исследовании III фазы NEJ009 (UMIN000006340) [23].

В конце 2015 опубликованы результаты исследования Ying Cheng и соавт. Оно интересно тем, что группой сравнения является не химиотерапия, а ИТК. Кроме того, в качестве химиотерапевтического агента используется только пеметрексед в монорежиме. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: группа гефитиниба и пеметрекседа (Г+П) получала конкурентно гефитиниб 250 мг/день и перетрексед 500 мг/м² каждые 3 недели, и группа монотерапии гефитинибом 250 мг/день (Г). Группа совместного применения гефитиниба и пеметрекседа

показала статистически значимое преимущество по показателю выживаемости без прогрессирования: медиана ВВП в группе Г+П составила 15,8 месяцев и 10,9 месяцев в группе монотерапии гефитинибом (ОР=0,68; 95% ДИ 0,48, 0,96; 1-стороннее $p=0,014$; 2-стороннее $p=0,029$). Данные по ОВ на момент публикации были незрелыми [24]. На практике может возникнуть ряд проблем: усложняется маршрутизация пациента и лекарственное обеспечение, но этот подход помогает существенно увеличить период без прогрессирования в рамках 1-й линии терапии.

ИТК у больных на ранних стадиях

Мутации гена EGFR являются предикторами ответа на терапию ИТК у больных распространенным НМРЛ, однако их клиническая значимость у больных с I–III стадией после хирургического лечения остается неясной.

D'Angelo SP и соавторы из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) провели ретроспективно анализ результатов молекулярно-генетического тестирования операционного материала 1118 больных аденокарциномой легкого I–III стадии за 8 лет [25]. Также авторы оценили выживаемость этих пациентов. Анализ показал, что пациенты, получавшие адъювантную терапию ИТК 1-го поколения при наличии мутации гена EGFR, имеют преимущество в выживаемости. Всего больных с мутацией было 222, что составило 20% от общей популяции. Эта цифра соответствует данным, полученным у больных с распространенными стадиями [5]. У этой группы риск смерти был ниже по сравнению с больными с отрицательным EGFR статусом (ОР 0,51 (95% ДИ: 0,34–0,76, $p < 0,001$)). 3-летняя выживаемость у больных с мутацией гена EGFR составила 87%, медиана ОВ – 83 месяца (95% ДИ 79 – верхний предел не достигнут).

Одним из основных проспективных исследований, проведенных к настоящему моменту, является исследование RADIANT, начатое в 2006 году [26]. Это международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эрлотиниба в адъювантном режиме у больных НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты были рандомизированы в группу эрлотиниба 150 мг 1 раз в день или плацебо в соотношении 2:1, лечение продолжалось в течение 2 лет. Основной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость (БРВ). Наличие мутации гена EGFR не было критерием включения в исследование, отбирались больные с амплификацией гена EGFR. Это связано с тем, что в то время, когда исследование планировалось, не было однозначного понимания – что именно является драйвером роста опухоли: гиперэкспрессия белка рецептора, число копий его гена или наличие мутаций. Статус мутации гена EGFR определялся уже в рамках анализа биомаркеров. У больных с положительным статусом также оценивалась безрецидивная и общая выживаемость.

Безусловно такой дизайн сказался на полученных результатах. Не было получено различий между эрлотинибом и плацебо в общей группе: безрецидивная выживаемость 50,5 месяцев в группе эрлотиниба, 48,2 месяца в группе плацебо (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10; $p=0,324$). Медиана БРВ составила 46,4 месяца на эрлотинибе и 28,5 месяцев на плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98; $p=0,039$). Рецидив заболевания произошел у 35 из 102 пациентов (34,3%) в группе эрлотиниба и у 31 пациента из 59 (52,5%) в группе плацебо. Частота рецидивов в головной мозг в группе эрлотиниба составила 37,1% в сравнении с 12,9% в группе плацебо. Данные по ОВ были незрелыми. Тем не менее эта работа позволила сделать ряд важных выводов: необходимо последующее изучение возможности использования адъювантной терапии ИТК у больных с мутацией гена EGFR ввиду хорошей переносимости и высокой эффективности ИТК в таргетной популяции по сравнению с ХТ, применение ИТК в адъювантном режиме возможно отложило системный рецидив заболевания, но увеличило вероятность рецидива в ЦНС.

Благодаря появлению ИТК 3-го поколения и накоплению наших научных знаний о биологической природе опухоли появилась возможность вернуться к этой проблеме. В исследовании ADAURA [27], необратимый высокоселективный ИТК 3-го поколения – осимертиниб (AZD9291, Тагриссо®, AstraZeneca UK Ltd. Великобритания) сравнивается с плацебо у больных НМРЛ IB–IIIA стадии с наличием мутации гена EGFR после полной резекции опухоли с/без адъювантной химиотерапии. Осимертиниб обладает рядом преимуществ по сравнению с ИТК 1-го поколения, в частности он меньше влияет на рецепторы дикого типа, обеспечивая более благоприятный профиль безопасности [28], что может увеличить комплаенс у больных на ранних стадиях, согласно доклиническим данным резистентность к препарату развивается позже по сравнению с другими ИТК [29], что может увеличить безрецидивный период, а также у осимертиниба выше проницаемость через ГЭБ. Результаты этого исследования ожидаются в 2021 году [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации гена EGFR являются основным пусковым механизмом злокачественности для НМРЛ. Их наличие для клиницистов означает, что у опухоли есть молекулярный маркер эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназы, на который можно воздействовать в различных клинических ситуациях. В настоящее время продолжается изучение влияния таргетной терапии на редкие мутации, а также возможность выявления и преодоления механизмов приобретенной резистентности к ИТК 1-го поколения, которая неизбежно развивается на фоне терапии. Воз-

можно стратегии комбинирования ИТК EGFR с другими классами препаратов (цитостатики, таргетные препараты, влияющие на другие мишени, ингибиторы контрольных точек) позволят увеличить время до наступления резистентности и улучшить прогноз по общей выживаемости для пациентов. Применение молекулярно-направленной терапии на ранних стадиях НМРЛ требует дальнейшего изучения, а возможность использовать терапию ИТК у боль-

ных с распространенным НМРЛ с наличием активирующих мутаций EGFR позволяет рассматривать заболевание как хроническое и увеличить прогноз выживаемости с 10–12 месяцев до 3-х лет с лучшим качеством жизни. Поэтому проведение молекулярно-генетического тестирования до начала терапии является краеугольным камнем в выборе алгоритма лечения пациентов с распространенным НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. D.S. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello, N. Normanno «Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies», *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 19 (1995), pp. 183–232.
2. Oda K., Matsuoka Y., Funahashi A., Kitano H. (2005). «A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling». *Mol. Syst. Biol.* 1 (1): 2005.0010.
3. Gazdar A. F. et al. «Inhibition of EGFR Signaling: All Mutations Are Not Created Equal Trends» *Mol Med* 2004; 10: 481–486.
4. Sharma S. et al. «Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer». *Nat Rev Cancer* 2007; 7:169–81.
5. В.М. Моисеенко, С.А. Проценко, И.И. Семенов. Современная Онкология № 1, том 12, 2010, 60–66.
V. M. Moiseenko, S. A. Protsenko, I. I. Semenov, *Sovremennaya Onkologiya* №1, vol 12, 2010, 60–66.
6. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей. Портал Российского общества клинической онкологии rosoncoweb.ru [Электронный ресурс], 06.06.16, URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf>
Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu zlokachestvennyh opukholei. Portal Rossiiskogo obschestva klinicheskoy onkologii rosoncoweb.ru. [Electronic resource], 06.06.16, URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf>
7. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr and S. Peters, «Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii27–iii39.
8. Masters et al. «Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update». *JCO* August 31, 2015, 1–30.
9. NCCN Guidelines. Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс], 06.06.16, URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
NCCN Guidelines. Portal nacional'noj vseobshhej onkologicheskoy seti nccn.org. [Elektronnyj resurs], 06.06.16, URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
10. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Sumitra Thongprasert, Chih-Hsin Yang, Da-Tong Chu, Nagahiro Saijo, et al. «Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma», *N Engl J Med* 2009; 361:947–957.
11. Han J. Y., Park K., Kim S. W. et al. First-signal: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1122–8.
12. 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; 362:2380–8.
13. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WTJOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:121–8.
14. 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 multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12:735–42.
15. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. 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, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:239–46.
16. Cesare Gridelli, Fortunato Ciardiello, Ciro Gallo, Ronald Feld, Charles Butts et al. First-Line Erlotinib Followed

- by Second-Line CisplatinGemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial *J Clin Oncol*. Vol 30 Num 24 2012:3002–3011.
17. Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth O'Byrne et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; Vol 31 Num 27:3327–3334;
18. 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 harbouring EGFR mutations (LUX–Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 213–222.
19. Сервис Национального Института Здоровья США// Портал ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс], 20.10.15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chemotherapy+and+TKI+NSCLC&Search=Search>
- Servis Nacional'nogo Instituta Zdorov'ja SShA// Portal ClinicalTrials.gov [Jelektronnyj resurs], 20.10.15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chemotherapy+and+TKI+NSCLC&Search=Search>
20. Wu Y. L., Lee J. S., Thongprasert S., Yu C. J., Zhang L., Ladrera G. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul; 14(8):777–86.
21. Kanda S. et al. Phase II study of gefitinib and inserted cisplatin plus docetaxel as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor activating mutation. ASCO 2013, abs 8064 *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8064).
22. S. Sugawara, S. Oizumi, K. Minato et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 *Ann Oncol* (2015) 26 (5): 888–894.
23. O.Ishimoto, S. Oizumi, K. Minato et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 4): iv426–iv470, 2014.
24. Ying Cheng, Haruyasu Murakami, Pan-Chyr Yang, Jianxing He, Kazuhiko Nakagawa et al. Randomized Trial of Gefitinib with and without Pemetrexed as First-Line Therapy in East-Asian Patients with Advanced NS NSCLC with EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, Vol 10, Sup 2, 2015, S206 (ORAL 17.02).
25. D'Angelo S.P. et al. Distinct Clinical Course of EGFR-Mutant Resected Lung Cancers *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1815–1822.
26. Karen Kelly, Nasser K. Altorki, Wilfried E. E. Eberhardt, Mary E. R. O'Brien et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. V. 33, Num. 34, 2015: 1–8
27. Сервис Национального Института Здоровья США// Портал ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс], 07.06.16. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=ADAURA&rank=1>
- Servis Nacional'nogo Instituta Zdorov'ja SShA// Portal ClinicalTrials.gov [Jelektronnyj resurs], 07.06.16. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=ADAURA&rank=1>
28. Pasi A. Jänne, James Chih-Hsin Yang, Dong-Wan Kim, David Planchard, Yuichiro Ohe, Suresh S. et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2015; 372:1689–1699.
29. Catherine A. Eberlein, Daniel Stetson, Aleksandra A. Markovets, et al. Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models. *Cancer Res*; 75(12) June 15, 2015, 2489–2500.