



К.К. Лактионов¹, Е.В. Реутова¹, И.А. Демидова², А.Е. Горохов¹

Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», Москва

К.К. Laktionov¹, E.V. Reutova¹, I.A. Demidova², A.E. Gorokhov¹

Mechanisms of Acquired Resistance to Osimertinib

¹NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

Осимертиниб — препарат выбора первой линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) и стандарт второй линии для пациентов с мутацией резистентности T790M после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК) EGFR первого и второго поколений. Осимертиниб обеспечивает высокую эффективность и длительный контроль за болезнью. Однако и к этому препарату неизбежно развивается резистентность. Знание механизмов резистентности поможет определить дальнейшую тактику лечения больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; мутация EGFR; таргетная терапия; резистентность; осимертиниб

Для цитирования: Лактионов КК, Реутова Е.В., Демидова И.А., Горохов А.Е. Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(6):977–985. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-977-985

Osimertinib is the drug of choice for the first-line therapy of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and the standard second-line therapy for patients with the T790M resistance mutation after progression on first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Osimertinib provides high efficacy and long-term disease control. However, resistance to this drug inevitably develops. Knowing the mechanisms of resistance will help to determine the further treatment of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR mutation; targeted therapy; resistance; osimertinib

For citation: Laktionov KK, Reutova EV, Demidova IA, Gorokhov AE. Mechanisms of acquired resistance to Osimertinib. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):977–985 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-977-985

✉ Контакты: Реутова Елена Валерьевна, reutova.ev@bk.ru

Введение

Молекулярно-генетическое тестирование изменило наше представление о биологии рака легкого, дало импульс к развитию таргетной терапии, направленной на специфические генетические aberrации, характерные для этого заболевания. Мутации в гене *EGFR* относят к наиболее частым генетическим нарушениям, определяемым при НМРЛ, частота их колеблется от 15 % в европейской популяции до 50 % в азиатской [1, 2]. Применение таргетной терапии, в т. ч. ИТК EGFR, стало настоящим прорывом в лечении этого заболевания [3, 4, 5]. Приобретенная резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколений почти у половины больных связана с появлением вторичной мутации гена *EGFR* с.2369 C>T (p.Thr790Met) (далее — T790M) в 20 экзоне, так называемой «gatekeeper» мутации, названной так из-за ее локализации у входа в гидрофобную часть АТФ-связывающего

кармана [6–8]. Для ее преодоления был разработан ИТК третьего поколения — осимертиниб [9]. Первоначально препарат был одобрен для применения во второй линии только у T790M-позитивных пациентов после прогрессирования на ИТК первого и второго поколений [7, 8, 10]. Позднее, в исследовании FLAURA, осимертиниб, примененный в первой линии терапии, продемонстрировал значительное улучшение не только выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости пациентов по сравнению с ИТК первого поколения. Эти результаты, а также хорошая переносимость и высокая интракраниальная активность позволили рекомендовать препарат в первую линию терапии независимо от наличия мутации T790M [11, 12, 13]. К сожалению, и к нему неизбежно развивается устойчивость, и это представляет собой серьезную проблему из-за нехватки эффективных фармакологических вариантов лечения в следующей линии после приема осимертиниба.

Механизмы резистентности к ИТК третьего поколения сложны и до конца не изучены [14, 15]. Их можно подразделить на EGFR-зависимые («on target»), либо EGFR-независимые («off target»). В первом случае пролиферация опухолевых клеток остается непосредственно связанной с передачей сигналов с рецептора EGF, во втором активируются другие сигнальные пути. В целом, механизмы резистентности к осимертинибу схожи независимо от линии применения препарата [16]. Тем не менее EGFR-независимый механизм резистентности может быть более актуален для осимертиниба в первой линии, чем для более поздней линии лечения, при котором опухолевые клетки проявляют зависимость от EGFR посредством мутации T790M [17]. Знание механизмов резистентности к осимертинибу имеет ключевое значение при выборе последующей стратегии терапии. Следовательно, повторные биопсии опухоли, в т. ч. с целью генотипирования при прогрессировании на таргетной терапии чрезвычайно важны.

EGFR-зависимый механизм резистентности

Потеря мутации T790M в процессе развития резистентности к осимертинибу. У 50–60 % пациентов, получавших ИТК первого или второго поколения, соматическая мутация T790M в 20 экзоне гена *EGFR* становится причиной резистентности к этим препаратам [19]. При назначении таким пациентам осимертиниба во второй линии, по данным исследования AURA3, резистентность к препарату была обусловлена разными механизмами. У половины этих пациентов на момент прогрессирования причиной резистентности стали дополнительные мутации в гене *EGFR*, расположенные в 20 экзоне в области, критической для ковалентной связи препарата с АТФ-связывающим карманом (самая частая из которых — C797S), при сохраняющейся мутации T790M [14]. В остальных случаях резистентность к осимертинибу обычно проявлялась потерей T790M и часто была связана с возникновением мутаций в гене *KRAS*, образованием транслокаций, другими более редкими генетическими вариантами, а также гистологической трансформацией [20, 21]. Как и ожидалось, при назначении осимертиниба в первой линии при развитии прогрессирования не было обнаружено появления мутации T790M, в 15 % случаях была амплификация MET, в 7 % — C797S, а более редкие варианты, включая амплификацию HER2, мутации PIK3CA и RAS составляли от 2 до 7 % [15].

Мутация C797S. У пациентов с мутацией T790M, получавших осимертиниб во второй линии, возможно появление новой мутации

резистентности в гене *EGFR*. Наиболее распространенной третичной мутацией *EGFR* является точечная мутация гена *EGFR* с.2398C>A (p.Cys797Ser) (далее — C797S) в экзоне 20, на нее приходится 15–26 % случаев резистентности к осимертинибу [22]. Причиной резистентности является замена цистеина в положении 797, принципиально необходимого для ковалентного связывания препарата, на серин, делающий это связывание невозможным [23].

Показано, что при возникновении мутации C797S на второй хромосоме (в транс-положении) клетки с тройной мутацией (классическая + T790M + C797S) будут отвечать на комбинацию ингибиторов 3 и 1–2 поколений, в то время, как появление мутации C797S на той же хромосоме ведет к полной резистентности к такой комбинации. К сожалению, возникновение цис-мутаций является нередкой ситуацией при проведении терапии комбинацией ТКИ 1 и 3 поколения, что приводит к возобновлению резистентности [24].

По результатам доклинических исследований ИТК четвертого поколения (аллостерические ингибиторы), как отдельно, так и в комбинации с осимертинибом, способны преодолеть оба механизма резистентности, обусловленного мутациями T790M и C797S [25–27].

Комбинация ингибитора ALK бригатиниба с препаратом четвертого поколения ТКИ EGFR продемонстрировала активность *in vivo* при сочетании трех мутаций: классических в 19 и 21 экзонах *EGFR*, T790M и C797S [28]. Оказалось, что бригатиниб способен ингибировать рост клеток, несущих тройные мутации в цис-положении, т. к. конформация АТФ-связывающего кармана при такой комбинации генетических нарушений очень похожа на конформацию этого кармана у химерного протеина EML4-ALK. Особенно успешной считается комбинация бригатиниба с анти-EGFR или анти-VEGF антителами [29, 30].

Интересно, что амивантамаб (биспецифическое антитело — ингибитор рецепторов EGFR и MET), эффективный против инсерций 20 экзона, был эффективен у пациентов с мутацией C797S и амплификацией MET [31].

Другие мутации EGFR, ведущие к резистентности к осимертинибу. Другие мутации гена *EGFR*, ведущие к развитию резистентности к препаратам третьего поколения, встречаются существенно реже. Наиболее изученными являются следующие варианты: мутации 18 экзона L718Q и G724S и мутации 20 экзона M766Q, L792H/F/Y/X и G796R/D/S/X.

Следует отметить, что опухоли с сочетанием L858R/T790M/L718Q/V устойчивы ко всем EGFR-ТКИ. Комбинация L858R/L718Q/V

обычно обнаруживается у пациентов с приобретенной резистентностью к осимертинибу, но, по-видимому, сохраняет чувствительность к афатинибу [32].

Редкая мутация G724S была описана как механизм устойчивости к осимертинибу во второй линии. Fassunke и соавт. продемонстрировали *in vitro*, что афатиниб тормозит рост опухолевых клеток, несущих эту мутацию [33].

Еще более редкие мутации в 20 экзоне G796R/D/S/X и G796R/D/S/X были также выявлены при резистентности к осимертинибу [34].

EGFR-независимые механизмы резистентности

Амплификация гена MET. Амплификация *MET* является одним из наиболее распространенных механизмов приобретенной резистентности к осимертинибу, с частотой 19 % и 15 % у пациентов, получающих его во второй и первой линии соответственно [14, 15, 20].

До сих пор нет единого мнения, какой метод — секвенирование следующего поколения (NGS) или флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) — должен проводиться для обнаружения амплификации *MET* при определении резистентности к осимертинибу.

Амплификация *MET* может возникать с потерей T790M или без нее при применении осимертиниба во второй линии. В 7 % случаев возможно ее сочетание с мутацией *EGFR* C797S [13], она также потенциально может быть ассоциирована с CDK6 и амплификацией BRAF [18].

Доклинические данные показывают, что резистентность к осимертинибу на клеточных линиях с мутацией *EGFR* с амплификацией *MET* может быть преодолена путем одновременного применения ингибиторов MET с афатинибом [34].

Были отдельные сообщения о комбинированном применении кризотиниба (ТКИ с двойной анти-ALK и MET активностью) с осимертинибом или эрлотинибом [35–37].

В настоящее время исследуются различные комбинации EGFR и MET ИТК. Недавно были опубликованы данные промежуточного анализа Ib фазы исследования TATTON, в котором изучается комбинация осимертиниба и саволитиниба, у пациентов с амплификацией *MET*. Частота объективного ответа (ОЭ) 30 % и время без прогрессирования 5,4 мес. были достигнуты у пациентов, предварительно получавших ИТК EGFR третьего поколения, и соответственно 64–67 % и 9–11 мес. у пациентов, не получавших ТКИ EGFR третьего поколения [38]. В настоящее время продолжается изучение этой комбинации в рамках II фазы.

В двух исследованиях I/II фазы были протестированы комбинации гефитиниба с ингибиторами MET. Капматиниб с гефитинибом был эффективен в 27 % случаев, а у пациентов с числом копий гена MET ≥ 6 ОЭ достигал 47 % [39–40].

Предварительные результаты исследования I фазы CHRYSALIS показали ОЭ 36 % и медиану времени без прогрессирования 4,9 мес. в когорте, устойчивой к осимертинибу при применении амивантамаба (биспецифическое антитело к рецептору EGFR с инсерцией в 20 экзоне и рецептору MET в сочетании с лазертинибом (EGFR ИТК третьего поколения) [41]. На ASCO 2022 были представлены обновленные результаты — при медиане наблюдения около 8 мес. ОЭ 36 % был подтвержден у пациентов, ранее получавших осимертиниб в первой или второй линии, с показателем клинической пользы 58 %, медиана длительности ответа не достигнута. Более того, у пациентов, получавших ранее и осимертиниб и химиотерапию на основе платины, ОЭ составил 29 % при медиане длительности ответа 8,6 мес. Был подтвержден управляемый профиль безопасности изучаемой комбинации [42].

Еще один препарат — телитотузумаб ведотин, который представляет собой конъюгат MET-направленного антитела и лекарственного вещества из группы ингибиторов микротрубочек, изучается в рамках продолжающегося в настоящее время исследования фазы I/1b в качестве монотерапии или комбинации с осимертинибом, эрлотинибом или ниволумабом у пациентов с гиперэкспрессией cMet после терапии осимертинибом. Промежуточный анализ показал обнадеживающие результаты — ОЭ 58 % для комбинации телитотузумаба ведотина с осимертинибом и приемлемый профиль безопасности [43].

Амплификация HER2. Другой механизм, позволяющий обходить путь рецептора EGF, реализуется в результате активации белка ErbB2 (Her2neu) с последующей передачей сигнала нисходящим путям PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK. Гиперэкспрессия ErbB2 (Her2neu), рецептора тирозинкиназы, кодируемого геном *ERBB2* (*HER2*), обнаруживается у пациентов с развившейся резистентностью к осимертинибу во второй и первой линий, в 5 % и 2 % случаев соответственно. Интересно, что амплификация *HER2* является взаимоисключающей с мутацией T790M [14, 15]. В доклинических исследованиях была продемонстрирована активность комбинации осимертиниба с анти-HER2 препаратом трастузумабом эмтанзином (TDM1). В настоящее время этот режим изучается в клиническом исследовании I/II фазы TRAEMOS.

Мутации в генах сигнального пути *RAS/МАРК*. Сообщалось, что мутация или амплификация гена *KRAS*, а также мутации генов *NRAS*, *MEK1* и *BRAF* определяют приобретенную устойчивость к осимертинибу. В исследовании FLAURA различные мутации гена *NRAS* (например, мутация E63K) и *KRAS* (мутации G12S, G13D, Q61R, Q61K, G12D) были обнаружены у 3 % и 1 % пациентов при прогрессировании болезни на терапии первой и второй линий соответственно [15, 18].

Мутация гена *BRAF* V600E была обнаружена примерно в 3 % случаев, в сочетании с T790M или без нее, независимо от того, в какой линии применялся осимертиниб [13, 14, 18]. Кроме того, сообщалось о мутации *BRAF* V600E, совместно с амплификацией гена *MET*, как механизме резистентности к терапии осимертинибом в первую линию [44].

Клеточные линии с мутацией *BRAF* V600E после лечения осимертинибом показали чувствительность к сочетанию ингибитора BRAF (энкорафениба) и осимертиниба [45]. Подобное наблюдение было сделано при использовании осимертиниба с вемурафенибом [46].

Кроме того, как *in vitro*, так и *in vivo* было доказано, что селуметиниб (ингибитор MEK) в сочетании с осимертинибом преодолевает резистентность к ТКИ, вызванную мутациями *NRAS*, однако пока доказательная база недостаточна [47].

Также изучается эффективность дабрафениба и траметиниба в случаях резистентности, вызванной мутацией *BRAF* V600E.

Мутации генов пути PI3K/AKT/mTOR. Активация этого сигнального пути происходит либо через мутации гена *PIK3CA* (E454K, E542K, R88Q, N345K, E418K), либо через делецию *PTEN* у 4–11 % пациентов, которые получали осимертиниб [48]. Мутации *PIK3CA*, в отличие от других онкогенных aberrаций, которые обычно являются взаимоисключающими, часто сочетается с мутациями в других генах-двигателях онкогенеза [49].

Насколько нам известно, никакая таргетная терапия, направленная на мутации гена *PIK3CA* при НМРЛ, до сих пор не одобрена к клиническому применению по данному показанию.

Рearранжировки генов FGFR3, RET, NTRK и др. Рearранжировки генов *FGFR3*, *RET*, *NTRK1/2/3* были выявлены главным образом при резистентности к осимертинибу, применявшемуся во второй линии (4–7 %) [13].

В ряде публикаций представлен небольшой опыт успешного применения селперкатиниба с осимертинибом у больных с рearранжировкой гена *RET*, появившейся как механизм резистентности к осимертинибу [50, 51].

Piotrowska и соавт. опубликовали опыт лечения двух пациентов с приобретенной рearранжировкой гена *RET*, у которых был быстрый ответ на комбинацию осимертиниба с ингибитором RET (BLU-667) [52].

Описаны случаи транслокации в гене *ROS1*, чувствительные к комбинации кризотиниба и осимертиниба [53].

Добавление алектиниба или кризотиниба к осимертинибу при выявленной вторичной транслокации *ALK* также давало длительный контроль за болезнью [54].

Хотя мы располагаем небольшой доказательной базой, основанной на отдельных наблюдениях, успешное применение осимертиниба и соответствующих ИТК при различных вариантах рearранжировок являются поводом задуматься над разработкой комбинаций таргетной терапии.

Изменения клеточного цикла. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК, ctDNA) в исследованиях AURA3 и FLAURA показал, что 10 % мутаций резистентности при лечении осимертинибом в первой линии и 12 % при лечении во второй линии представлены изменениями генов, связанных с клеточным циклом. К ним относятся амплификация или мутации в генах циклина D1/2 и E1, генах циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 и ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A) [13, 14]. Есть положительные результаты доклинического исследования комбинации ингибитора CDK4/6 палбоциклиба и осимертиниба [55], а также абемациклиба (в монотерапии или в дополнение к осимертинибу). Эта тактика может рассматриваться в качестве потенциального подхода к предотвращению или отсрочке развития резистентности к осимертинибу [56].

Трансформация НМРЛ с мутацией гена *EGFR* в мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) была зарегистрирована у 14 % пациентов, получавших осимертиниб в первой линии, и у 4–15 % пациентов при прогрессировании заболевания на второй линии терапии [57]. К сожалению, при исследовании цодНК невозможно определить этот механизм резистентности.

Примечательно, что риск трансформации в МРЛ был в значительной степени связан с одновременным присутствием мутаций *RB1* и *TP53*, в то время как у пациентов без aberrаций в этих генах не было зарегистрировано ни одного случая МРЛ [58].

Следовательно, если при исследовании жидкостной биопсии выявлены изменения в генах *RB1* или *TP53*, следует рассмотреть возможность повторной биопсии опухоли для выявления трансформации НМРЛ в МРЛ. Кроме того, примерно у 15 % пациентов, получающих осим-

мертиниба как в первой, так и второй линии, описана плоскоклеточная трансформация опухоли [59].

Как при мелкоклеточной, так и при плоскоклеточной трансформации, как правило, сохраняется исходная EGFR-мутация [60].

Такой механизм резистентности обычно ассоциирован с худшим прогнозом, и для этих пациентов пока нет одобренных персонализированных терапевтических стратегий. Стандартом лечения в этой подгруппе пациентов считается традиционный комбинированный режим эпопозида с платиной, но без ингибиторов иммунных контрольных точек [61].

Следует отметить, что ассоциация ингибитора PARP (нирапариба) и анти PD-L1 дурвалумаба в настоящее время исследуется при МРЛ-трансформированном EGFR-мутированном НМРЛ (NCT04538378).

Почти у половины пациентов в настоящее время причины развития приобретенной резистентности к осимертинибу остаются неизвестными. Для этих пациентов во второй линии оптимальным выбором представляется химиотерапия или химиоиммунотерапия. Изучаются новые комбинированные режимы в первой линии, направленные на предотвращение возникновения резистентности. Клинические данные подтверждают преимущество по критерию времени без прогрессирования комбинации ИТК первого поколения и химиотерапии по сравнению с монотерапией EGFR ТКИ [62, 63]. В продолжающемся исследовании III фазы FLAURA2 сравнивается осимертиниба в первой линии в комбинации с химиотерапией на основе пеметрекседа с использованием только осимертиниба у больных EGFR-позитивным НМРЛ. Первые опубликованные результаты продемонстрировали удовлетворительную переносимость этой комбинации [64]. Кроме того, идет исследование, направленное на предотвращение трансформации в МРЛ, где изучается комбинация эпопозида с препаратами платины с осимертинибом в первой линии лечения при активирующей мутации EGFR с ко-мутациями RB1 и TP53.

Известно о синергизме между EGFR ИТК и антиангиогенными препаратами. Передача сигналов VEGF регулируется экспрессией EGFR и имеет общие нисходящие сигнальные пути; и наоборот, предполагается, что независимая от EGFR регуляция VEGF способствует устойчивости к ингибированию EGFR [65]. Хотя точный механизм в настоящее время недостаточно изучен, существуют доклинические доказательства того, что ингибирование VEGF/VEGF-рецептора повышает активность EGFR ТКИ [66]. Клинические исследования демонстрируют значительное увеличение времени без прогрессирования при

комбинации ТКИ EGFR первого поколения и моноклонального антитела против VEGF бевацизумаба или моноклонального антитела, нацеленного на рецептор VEGF 2, рамуцирумаба, без влияния на общую выживаемость [67, 68]. Однако комбинация осимертиниба с бевацизумабом не имела преимуществ по времени без прогрессирования у пациентов с T790M по сравнению с осимертинибом [69]. Ожидаются результаты исследования фазы I/II комбинации осимертиниба и бевацизумаба при НМРЛ с мутацией EGFR в первой линии.

В отсутствие мутации T790M как механизма резистентности к осимертинибу, опухоль, по-видимому, сохраняет чувствительность к ИТК EGFR первого и второго поколений. Следовательно, сочетание предыдущего поколения ИТК с осимертинибом потенциально может предотвратить развитие резистентности. Одновременное применение осимертиниба и gefитиниба в первой линии было безопасным, непосредственная эффективность соответствовала эффективности осимертиниба в первой линии, результаты выживаемости без прогрессирования и анализ механизмов приобретенной резистентности ожидаются.

Исследуются различные стратегии EGFR-направленного действия. Среди них с особым интересом ожидаются результаты применения комбинации амивантамаб — лазертиниба. Помимо уже упомянутого исследования I фазы CHRYSALIS, в настоящее время продолжают два клинических испытания III фазы. В исследовании MARIPOSA сравнивается эффективность и безопасность комбинации амивантамаб — лазертиниба с монотерапией осимертинибом, в исследовании AMIGO-1 планируется оценка этой же комбинации совместно химиотерапией на основе платины–пеметрекседа в первой линии терапии EGFR-позитивного НМРЛ [70].

Заключение

На сегодняшний день нет четких алгоритмов лечебной тактики для EGFR-позитивных пациентов после прогрессирования на осимертинибе. Наиболее привлекательным представляется четырехкомпонентный режим с включением паклитаксела, карбоплатина, бевацизумаба и атезолизумаба, однако не всем больным мы сможем его назначить. Таким образом, выбор ограничен режимами химиотерапии, что означает переход от персонализированного лечения к общим стандартам. Определение механизмов приобретенной резистентности дает возможность продолжить таргетную терапию в соответствии с выявленными новыми мишенями, и, что особенно важно, предупреждать ее развитие, используя

комбинированные подходы. Однако доказательная база, подтверждающая верность этого пути, пока отсутствует. Может оказаться, что новый класс лекарственных противоопухолевых препаратов конъюгатов — антитело и лекарственное вещество — позволит решить эту проблему.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Лактионов К.К. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Реутова Е.В. — подготовка статьи, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Демидова И.А. — подготовка статьи, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Горохов А.Е. — сбор данных.

Authors' contributions

Laktionov K.K. made a substantial contribution to the conception and design of the study; he performed critical revision adding significant intellectual content, and approved the final version of the article for publication;

Reutova E.V. participated in preparatory work, performed data collection or data analysis and interpretation;

Demidova I.A. participated in preparatory work, performed data collection or data analysis and interpretation;

Gorokhov A.E. collected data.

ЛИТЕРАТУРА

- Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2892-911.
- Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, et al. Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(2):163-167. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0579-CP>.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
- 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
- Sequist LV, Yang JC, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(75):75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>.
- 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(7):629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
- Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1536-1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2100>.
- 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(9):1046-61. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0337>.
- Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer.* 2019;125(6):892-901. <https://doi.org/10.1002/cncr.31891>.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
- Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130-5140. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0399>.
- Papadimitrakopoulou VA, Wu YL, Han JY, et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol.* 2018;29:viii741. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.064>.
- Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol.* 2018;29:viii740. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.063>.
- Le X, Puri S, Negrao MV, et al. Landscape of EGFR-Dependent and -Independent resistance mechanisms to Osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-Mutant NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6195-203. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1542>.
- Schoenfeld AJ, Yu HA. The evolving landscape of resistance to Osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2020;15(1):18-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.005>.
- Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2019;121(9):725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044238>.
- Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance

- to Osimertinib. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1527-1534. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2969>.
21. Lin CC, Shih JY, Yu CJ, et al. Outcomes in patients with non-small-cell lung cancer and acquired Thr790Met mutation treated with osimertinib: a genomic study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):107-116. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30480-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30480-0).
 22. DE Carlo E, Schiappacassi M, Pelizzari G, et al. Acquired EGFR C797G mutation detected by liquid biopsy as resistance mechanism after treatment with Osimertinib: A Case Report. *In Vivo.* 2021;35(5):2941-2945. <https://doi.org/10.21873/invivo.12586>.
 23. Dong RF, Zhu ML, Liu MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research. *Pharmacol Res.* 2021;167:105583. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105583>.
 24. Duggirala KB, Lee Y, Lee K. Chronicles of EGFR tyrosine kinase inhibitors: Targeting EGFR C797S containing triple mutations. *Biomol Ther (Seoul).* 2022;30(1):19-27. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2021.047>.
 25. Schalm SS, Dineen T, Lim SM, et al. 1296P BLU-945, a highly potent and selective 4th generation EGFR TKI for the treatment of EGFR T790M/C797S resistant NSCLC. *Ann Oncol.* 2020;31:S839. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1610>.
 26. To C, Jang J, Chen T, et al. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor. *Cancer Discov.* 2019;9(7):926-943. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0903>.
 27. Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Lett.* 2017;385:51-54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.11.008>.
 28. Maity S, Pai KSR, Nayak Y. Advances in targeting EGFR allosteric site as anti-NSCLC therapy to overcome the drug resistance. *Pharmacol Rep.* 2020;72(4):799-813. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00131-0>.
 29. Uchibori K, Inase N, Araki M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2017;8:14768. <https://doi.org/10.1038/ncomms14768>.
 30. Wang Y, Yang N, Zhang Y, et al. Effective treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR-activating mutation, T790M, and cis-C797S triple mutations by brigatinib and cetuximab combination therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15(8):1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.014>.
 31. Haura EB, Cho BC, Lee JS, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):9009-9009. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9009.
 32. Zhang Y, He B, Zhou D, et al. Newly emergent acquired EGFR exon 18 G724S mutation after resistance of a T790M specific EGFR inhibitor osimertinib in non-small-cell lung cancer: a case report. *Onco Targets Ther.* 2018;12:51-56. <https://doi.org/10.2147/OTT.S188612>.
 33. Fassunke J, Müller F, Keul M, et al. Overcoming EGFRG724S-mediated osimertinib resistance through unique binding characteristics of second-generation EGFR inhibitors. *Nat Commun.* 2018;9(1):4655. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07078-0>.
 34. Martinez-Marti A, Felip E, Matito J, et al. Dual MET and ERBB inhibition overcomes intratumor plasticity in osimertinib-resistant-advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2017;28(10):2451-2457. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx396>.
 35. Deng L, Kiedrowski LA, Ravera E, et al. Response to dual Crizotinib and Osimertinib treatment in a lung cancer patient with MET amplification detected by liquid biopsy who acquired secondary resistance to EGFR tyrosine kinase inhibition. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):e169-e172. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.007>.
 36. Zhu VW, Schrock AB, Ali SM, et al. Differential response to a combination of full-dose osimertinib and crizotinib in a patient with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and emergent MET amplification. *Lung Cancer (Auckl).* 2019;10:21-26. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S190403>.
 37. Giroux-Leprieur E, Dumenil C, Chinet T. Combination of Crizotinib and Osimertinib or Erlotinib might overcome MET-mediated resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):e232-e234. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.012>.
 38. Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):373-386. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30785-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30785-5).
 39. Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase Ib/II study of Capmatinib (INC280) plus Gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3101-3109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7326>.
 40. Wu YL, Cheng Y, Zhou J, et al. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1132-1143. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30154-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30154-5).
 41. Bauml J, Cho BC, Park K, et al. Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):9006-9006. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9006.
 42. Shu CA, Goto K, Ohe Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9006-9006. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9006.
 43. Camidge DR, Barlesi F, Goldman JW, et al. Phase Ib study of Telisotuzumab Vedotin in combination with Erlotinib in patients with c-Met protein-expressing non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1105-15. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00739>.
 44. Minari R, Bordi P, La Monica S, et al. Concurrent acquired BRAF V600E mutation and MET amplification as resistance mechanism of first-line Osimertinib treatment in a patient with EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(6):e89-e91. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.013>.
 45. Ho CC, Liao WY, Lin CA, et al. Acquired BRAF V600E mutation as resistant mechanism after treatment with Osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):567-572. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2231>.

46. Xie Z, Gu Y, Xie X, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutations and BRAF V600E responds to a combination of Osimertinib and Vemurafenib to overcome Osimertinib resistance. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(3):e390-e394. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.008>.
47. Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, et al. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models. *Cancer Res*. 2015;75(12):2489-500. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3167>.
48. Grazini U, O'Neill DJ, Martin M, et al. PIK3CA and PTEN mutations as drivers of osimertinib resistance in patients with NSCLC [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2022; 2022 Apr 8-13. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res*. 2022;82(12_Suppl):Abstract nr 5353.
49. Eng J, Woo KM, Sima CS, et al. Impact of concurrent PIK3CA mutations on response to EGFR tyrosine kinase inhibition in EGFR-mutant lung cancers and on prognosis in oncogene-driven lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1713-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000671>.
50. Rotow J, Patel JD, Hanley MP, et al. Osimertinib and Selpercatinib efficacy, safety, and resistance in a multicenter, prospectively treated cohort of EGFR-mutant and RET fusion-positive lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2021;16:230. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2189>.
51. Freydmann J, Henshaw L, Patel JV, et al. Combination EGFR and RET inhibition in acquired resistance to Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):503-504. <https://doi.org/10.1177/10600280211036909>.
52. Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, et al. Landscape of acquired resistance to Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with Osimertinib and BLU-667 for acquired RET fusion. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1529-1539. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1022>.
53. Zeng L, Yang N, Zhang Y. GOPC-ROS1 rearrangement as an acquired resistance mechanism to Osimertinib and responding to Crizotinib combined treatments in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(7):e114-e116. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.005>.
54. Offin M, Somwar R, Rekhtman N, et al. Acquired ALK and RET gene fusions as mechanisms of resistance to Osimertinib in EGFR-mutant lung cancers. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:PO.18.00126. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00126>.
55. Qin Q, Li X, Liang X, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib overcomes acquired resistance to third-generation EGFR inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2020;11(9):2389-2397. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13521>.
56. La Monica S, Fumarola C, Cretella D, et al. Efficacy of the CDK4/6 dual inhibitor Abemaciclib in EGFR-mutated NSCLC cell lines with different resistance mechanisms to Osimertinib. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):6. <https://doi.org/10.3390/cancers13010006>.
57. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):278-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01585>.
58. Offin M, Chan JM, Tenet M, et al. Concurrent RB1 and TP53 Alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1784-1793. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.06.002>.
59. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line Osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2654-2663. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3563>.
60. Hakozaki T, Kitazono M, Takamori M, et al. Combined small and squamous transformation in EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Intern Med*. 2020;59(10):1291-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3542-19>.
61. Roca E, Gurizzan C, Amoroso V, et al. Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.007>.
62. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(2):e000313. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000313>.
63. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib alone versus Gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):115-23. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01488>.
64. Planchard D, Feng PH, Karaseva N, et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021;6(5):100271. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100271>.
65. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2544-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.477>.
66. Naumov GN, Nilsson MB, Cascone T, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3484-94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2904>.
67. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-1669. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5).
68. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):9506-9506. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9506.
69. Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in patients with EGFR T790M-mutated non-small cell lung cancer previously treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L phase 2 randomized

clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):386-394. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6758>.

70. Wang J, Garcia Campelo R, Girard N, et al. 398TiP MARIPOSA-2: Randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure.

Ann Oncol. 2022;33:S1597. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.500>.

Поступила в редакцию 13.09.2023
Прошла рецензирование 16.10.2023
Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Лактионов Константин Константинович / Laktionov Konstantin Konstantinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0034469-502X>.

Реутова Елена Валерьевна / Reutova Elena Valerevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>.

Демидова Ирина Анатольевна / Demidova Irina Anatolevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-4971-3852>.

Горохов Артур Евгеньевич / Gorokhov Arthur Evgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>.