© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 616.24-006.6-091.8:577.21

МУТАЦИИ *EGFR* И *KRAS*, ВАЖНЫЕ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Н.Н. Мазуренко, доктор биологических наук, профессор,
И.В. Цыганова, кандидат биологических наук, **И.М. Гагарин**, кандидат медицинских наук,
Ю.В. Чуев, **В.В. Мочальникова**, **А.А. Коломейцева**, кандидат медицинских наук,
В.А. Горбунова, доктор медицинских наук, профессор

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

E-mail: nnmazurenko@mail.ru

В последние годы достигнуты успехи в лечении ряда онкологических заболеваний тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Молекулярно-нацеленная (таргетная) терапия немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ингибиторами EGFR – гефитинибом и эрлотибом эффективна только у пациентов с соматическими мутациями гена EGFR. Проведен анализ мутаций в 18, 19 и 21 экзонах EGFR в опухолевой ДНК 214 пациентов с НМРЛ, включая 186 аденокарцином. Мутации обнаружены у 29% (54/186) больных аденокарциномой, достоверно чаще – у женщин (p=0,0006) и некурящих (p=0,0002). В 19 экзоне EGFR выявлены делеции ^{746}ELREA^{750}, в 21 экзоне – точечные замены L858R, в 18 экзоне мутации в кодонах G719 и E709. Кроме того, в 19 экзоне обнаружены мутации «non-ELREA», значение которых для таргетной терапии при НМРЛ изучено недостаточно. Мутации KRAS являются маркером резистентности НМРЛ к лечению ингибиторами тирозинкиназ. Мутации во 2 экзоне KRAS обнаружены в 11% аденокарцином, чаще – у мужчин и курильщиков, повышена частота замен G12C. Таким образом, спектр мутаций EGFR и KRAS у некурящих и курильщиков НМРЛ различается. Анализ мутаций необходим для индивидуализации терапии НМРЛ ингибиторами тирозинкиназ.

Ключевые слова: *НМРЛ, тирозинкиназные ингибиторы, мутации EGFR, KRAS*

EGFR AND KRAS MUTATIONS IMPORTANT FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER TARGET THERAPY

N.N. Mazurenko, I.V. Tsyganova, I.M. Gagarin, I.V. Chuev, V.V. Mochalnikova, A.A. Kolomeytseva, V.A. Gorbunova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Last successful results in target therapy of cancer were achieved with different tyrosine kinases inhibitors (TKI). Target therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR inhibitors gefitinib and erlotinib is effective only in patients with somatic mutations in EGFR gene. We have studied mutations in 18, 19 and 21 exons of EGFR in tumor DNA from 214 NSCLC patients, including 186 adenocarcinomas (ADC). Mutations were found in 29% (54/186) ADCs, more frequently in women (p=0,0006), predominantly in non-smokers (p=0,0002). There were ^{746}ELREA^{750} deletions in exon 19, point mutation L858R in exon 21 and mutations in codons G719 and E709 in exon 18 of EGFR. Besides, we have revealed «non-ELREA» mutations in EGFR exon 19, which had uncertain clinical significance. TKI therapy is non-effective in NSCLC patients with KRAS mutations. Mutations in KRAS exon 2 were found in 11% of ADC, more frequently in men and smokers, the frequency of G12C mutations was elevated. Thus the EGFR/KRAS mutation spectrums differed in never smokers and heavy smokers NSCLC patients. Analysis of EGFR/KRAS mutations is necessary for individualization of TKI therapy in NSCLC patients.

Key words: *NSCLC, tyrosine kinase inhibitors, EGFR, KRAS mutations*

Рак легкого остается самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований в мире. В России заболеваемость раком легкого занимает 1-е место у мужчин и 9-е – у женщин; ежегодно регистрируется 63 тыс. новых случаев [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого, наиболее распространены аденокарцинома (30–45%) и плоскоклеточный рак (25–40%). Эти гистологические варианты рака различаются по онкогенезу, клиническому течению и молекулярно-генетическим характеристикам, что получило отражение в различных вариантах лекарственной терапии НМРЛ.

В последнее десятилетие разработаны новые, более эффективные схемы и режимы терапии НМРЛ, которые направлены на максимальную индивидуализацию лечения пациентов. Активно внедряются современные противоопухолевые таргетные препараты, направленные на ингибирование ключевых сигнальных путей в опухолевой клетке. Одной из таких мишеней является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который акти-

вирован во многих опухолях человека. Активация EGFR происходит вследствие различных типов мутаций либо амплификации гена. В 30–75% случаев НМРЛ иммуногистохимически выявляется гиперэкспрессия EGFR в результате амплификации гена либо эпигенетических изменений (гиперактивация транскрипции), чаще в плоскоклеточном раке легкого [2].

Для лечения НМРЛ применяют разные варианты таргетной терапии. Таргетный препарат цетуксимаб (Эрбитукс) (моноклональные антитела против лигандсвязывающего домена EGFR) продемонстрировал эффективность в клинических исследованиях в сочетании со стандартной платиносодержащей химиотерапией для лечения НМРЛ при гиперэкспрессии EGFR.

Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназного домена EGFR (ТКИ) – эрлотиниб (Тарцева) и гефитиниб (Иресса), были одобрены в 2003–2004 гг. как препараты 2-й и 3-й линии для лечения прогрессирующего НМРЛ после химиотерапии на основе препаратов платины. Клинический опыт показал, что стабильные ответы на терапию ТКИ коррелируют с соматическими мутациями гена *EGFR*, затрагивающими тирозинкиназный домен рецептора [3, 4]. Результаты рандомизированных международных клинических исследований показали значительное преимущество гефитиниба и эрлотиниба по сравнению с комбинированной химиотерапией с препаратами платины в качестве 1-й линии лечения больных аденокарциномой легкого с IIIB и IV стадиями заболевания при наличии мутации *EGFR* [3].

В настоящий момент в России гефитиниб (Иресса) показан к применению для лечения НМРЛ в 1 линии при наличии мутации EGFR и для лечения во 2 линии терапии при неизвестном статусе EGFR. Препарат эрлотиниб (Тарцева) показан к применению для лечения НМРЛ в 1 линии при наличии мутации EGFR и для лечения во 2 линии вне зависимости от мутантного статуса EGFR.

В опухолях легкого выявлено более 30 различных соматических мутаций в гене *EGFR*, которые затрагивают 75 аминокислотных сайтов, спектр мутаций зависит от популяции. ТКИ подавляют активность рецептора EGFR при мутациях в 18, 19 и 21 экзонах гена *EGFR* [4–6]. Наиболее распространены делеции, затрагивающие область ELREA (аминокислотные остатки 746–750) в экзоне 19, и точковые мутации в кодоне L858R (L861R) в экзоне 21. На долю этих мутаций приходится более 90% всех нарушений структуры тирозинкиназного домена EGFR. Показано, что эффективность терапии ТКИ существенно выше у пациентов с делецией в 19 экзоне, чем с заменой в 21 экзоне [5]. Ответ на ТКИ наблюдается также при точковых мутациях кодона G719 в экзоне 18, которые составляют 3–5% мутаций гена *EGFR*. Вставки без сдвига рамки считывания и точковые мутации в экзоне 20, в основном замены T790M, составляют 5% от мутаций *EGFR* и половину мутаций, которые обусловливают устойчивость опухолей к терапии ингибиторами *EGFR* [6].

Мутации *EGFR* характерны для аденокарциномы легкого и особенно для аденокарциномы с бронхиолоальвеолярным компонентом [4, 6, 7]. Мутации *EGFR* являются ранним событием в канцерогенезе рака легкого и не связаны со стадией болезни и прогрессией заболевания. Многочисленные исследования показали, что частота мутаций *EGFR* зависит от расовой принадлежности, статуса курения и пола пациента [8, 9]. Мутации *EGFR* обнаруживают более чем в 30% случаев НМРЛ у жителей Восточной Азии и лишь в 10% НМРЛ у европейцев и пациентов на других континентах. Частота мутации *EGFR* в аденокарциноме легкого достигает 30–38% у пациентов в западных странах и 65–70% – в Юго-Восточной Азии [8, 9].

Наиболее часто мутации *EGFR* встречаются в аденокарциноме у некурящих [4, 5, 9]. Рак легкого у некурящих составляет 25% случаев рака легкого в мире (10–15% – в западных странах) и занимает 7-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний. Доля рака легкого у некурящих составляет более 50% случаев рака у женщин в Восточной Азии и только 2–6% – у мужчин в западных странах [9]. Самая высокая частота мутаций *EGFR* определяется в аденокарциноме легкого у некурящих женщин в Юго-Восточной Азии (до 70%).

Делеции в 19 экзоне и однонуклеотидные замены в 20 и 21 экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен *EGFR*, при НМРЛ взаимно исключают мутации других генов, в частности *KRAS* [4, 10 Поэтому наличие мутации *KRAS* в аденокарциноме легкого фактически может быть маркером неэффективности лечения ТКИ. Мутации *KRAS* являются маркером негативного прогноза при различных онкологических заболеваниях. При раке легкого мутации *KRAS* чаще встречаются в аденокарциноме, однако прогностическая роль мутаций *KRAS* при НМРЛ недостаточно ясна [8]. Известно, что частота мутаций *KRAS* в НМРЛ варьирует в пределах 15–41% у пациентов в США и Европе и значительно ниже (0–17%) в аденокарциноме у пациентов в странах Азии [4, 5, 9].

Сегодня мутации *EGFR* являются необходимым клиническим маркером, позволяющим предсказать и оценить эффективность терапии НМРЛ ТКИ [3]. Поэтому при лечении НМРЛ ТКИ назначают только после выявления мутации *EGFR*. Поскольку ТКИ вошли в практику лечения НМРЛ в России [11, 12], представлялось важным оценить частоту и спектр мутаций генов *EGFR* и *KRAS* у российских пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 214 больных НМРЛ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2008–2013 гг., которым предполагалась терапия ТКИ.

Большинство из 214 опухолей легкого имели железистую дифференцировку: у 186 пациентов (86,9%) была аденокарцинома легкого, из них у 9 (4,2%) – аденокарцинома с бронхиолоальвеолярным компонентом. У 6 (2,8%) пациентов был смешанный рак легкого с участками железистой дифференцировки: железисто-плоскоклеточный рак (у 4), железисто-крупноклеточный (у 1) и железисто-нейроэндокринный (у 1). У 16 (7,5%) пациентов был плоскоклеточный рак легкого, у 2 – крупноклеточный рак. Кроме того, были исследованы редкие гистологические типы НМРЛ: аденокистозный (у 3) и мукоэпидермоидный (у 1). Среди больных НМРЛ превалировали (56,5%) мужчины и пациенты в возрасте 50–70 лет, хотя 16 (7,5%) больных НМРЛ были моложе 40 лет. Большинство пациентов (76,2%) никогда не курили (табл. 1). Препараты ДНК получали с помощью протеиназы К из опухолевых клеток, собранных после макродиссекции парафиновых срезов операционных биопсий НМРЛ (203), или из биопсий при бронхоскопии (7) и цитологических препаратов (3). Для определения мутации в 18–21 экзонах гена *EGFR* и во 2 экзоне гена *KRAS* проводили амплификацию ДНК в полугнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием ПЦР-продуктов [12].

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НМРЛ, ПРОШЕДШИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Клиническая характеристика	Число больных, n (%)
Пол:	
мужчины	121(56,5)
женщины	93 (43,5)
Средний возраст, годы:	
мужчины	57 (28–84)
женщины	55 (24–77)
Гистологический тип НМРЛ:	
аденокарцинома	186 (86,9)
плоскоклеточный рак	16 (7,5)
крупноклеточный рак	2 (0,9)
железисто-плоскоклеточный рак	4 (1,9)
железисто-крупноклеточный рак	1 (0,5)
железисто-нейроэндокринный	1 (0,5)
аденокистозный	3 (1,4)
мукоэпидермоидный	1 (0,5)
Отношение к курению:	
курят	38 (17,7)
бросили курить	13 (6,1)
некурящие	163 (76,2)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации в 19 экзоне *EGFR* обнаружены у 28 из 186 (15%) больных аденокарциной легкого, что составило 15%, в том числе у 2 больных с бронхиолоальвеолярным компонентом. Все мутации находятся вблизи сайта связывания АТФ – лизина К745. У 25 пациентов выявлены типичные делеции кодонов 746–750, кодирующие пептид ^{746}ELREA^{750} в АТФ-связывающей петле тирозинкиназного домена, что приводит к изменению позиции аминокислот и конститутивной активации рецептора EGFR. В 5 случаях делеции сопровождались заменой аминокислот в белке EGFR. Выявлены делеции, которые, помимо ^{746}ELREA^{750}, включают кодоны 751T и 752S, а также делеция 9 аминокислот Del 746E–754K (табл. 2).

У 3 больных аденокарциномой легкого обнаружены редкие мутации, так называемые «non-ELREA», которые могут быть выявлены только секвенированием и не обнаруживаются другими методами [13]. Мутация Del 750A-756N была установлена у курящей женщины, что подтверждает сообщения о необычном спектре мутаций *EGFR* у курильщиков [5, 9, 14]. Мутации Del 751T-755A и Del 753P-757K выявлены

Таблица 2

МУТАЦИИ В 19-М ЭКЗОНЕ EGFR В АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Мутация 19 экзона EGFR	Обозначение мутации	Кол-во
Нормальный аллель		
…KIPVAIK^{746}ELREA^{750}TSPKANKEILD		
Простые делеции		
…KIPVAIK – - – – -TSPKANKEILD…	Del 746E-750A	8
…KIPVAIK- – - - – –– - – ANKEILD…	Del 746E-754K	1
…KIPVAIKE – – - TSPKANKEILD…	Del 747L-750A	1
…KIPVAIKE- – - –– -SPKANKEILD…	Del 747L-751T	7
…KIPVAIKE- – - - - -PKANKEILD…	Del 747L-752S	2
Делеции с точечными заменами		
…KIPVAIK- – - – *Q*TSPKANKEILD…	Del (746E-750A) insQ	1
…KIPVAIK- – - ––– *A*SPKANKEILD…	Del (746E-751T) insA	1
…KIPVAIK – - – - - - *V*PKANKEILD…	Del (746E- 752S) insV	1
…KIPVAIKE- – - –– *A*SPKANKEILD…	Del (747L-751T) insA	1
…KIPVAIKE- – - –– - *A*PKANKEILD…	Del (747L-752S) insA	1
Делеции «non-ELREA»		
…KIPVAIKELRE- – -–– – -KEILD…	Del 750A-756N	1
…KIPVAIKELREA–– - –– NKEILD…	Del 751T-755A	1
…KIPVAI*KELREA*TS- -- - – EILD…	Del 753P-757K	1
Дупликация		
…KIPVAI*KIPVAIK*ELREATSPKANKEILD	Dupl 740I-745	1

у некурящих женщин с аденокарциномой легкого, причем последняя пациентка на терапию ТКИ не ответила (сообщение Коломейцевой А.А.), возможно, из-за того, что мутация лежит вне домена ^{746}ELREA^{750}. Кроме того, у некурящей пациентки с брохиолоальвеолярным компонентом обнаружена дупликация 6 кодонов Dupl 740I-745K в 19 экзоне *EGFR*. Дупликации в 19 экзоне *EGFR* – очень редкие мутации при НМРЛ [4], значение которых для эффективности терапии ТКИ изучено мало. Первые данные указывают на чувствительность аденокарцином легкого к ТКИ при наличии дупликации в 19 экзоне *EGFR* [15].

Мутации в 21 экзоне *EGFR*, типичная замена лейцина на аргинин L858R выявлены у 23 пациентов с аденокарциномой (10,7%), в том числе у 2 с бронхиолоальвеолярным компонентом. Кроме того, у 2 курящих пациентов с НМРЛ обнаружены мутации в 853 кодоне *EGFR*: у пациента с низкодифференцированной аденокарциномой легкого установлена замена изолейцина на аспарагин I853N, а у больного с крупноклеточной анапластической карциномой выявлена silent-мутация I853I без замены аминокислоты. Поскольку эти мутации ранее не описаны и данных о лечении пациентов НМРЛ с такими мутациями нет, мы не учитывали мутации I853 в общей сумме мутаций *EGFR*.

У 3 из 186 (1,6%) больных аденокарциномой выявлены мутации в 18 экзоне *EGFR*: 2 точковые замены в кодоне G719 и редкая мутация в кодоне E709 – делеция с инсерцией Del(709E-710T)insD. У части пациентов с такими мутациями наблюдался ответ на терапию ТКИ [4, 6, 16]. При анализе ДНК 106 пациентов НМРЛ мутация T790M в 20 экзоне *EGFR*, обеспечивающая резистентность к терапии ТКИ, обнаружена не была.

Суммарно мутации в *EGFR* выявлены в 25,2% (54/214) НМРЛ и в 29% (54/186) аденокарциномы легкого, включая 4 из 9 случаев (44%) аденокарциномы с бронхиолоальвеолярным компонентом, что коррелирует с данными другого российского исследования [17]. В смешанных опухолях легкого с железистой дифференцировкой мутации не обнаружены. Доля делеций 19 экзона составила 51,8% (28/54), доля мутации в 21 экзоне – 42,6% (23/54) и доля мутации в 18 экзоне – 5,5% всех мутаций гена *EGFR*. Как показано, чувствительность к ТКИ (гефитинибу) отличается у больных с мутациями 21 и 19 экзонов *EGFR*: лучший ответ отмечен у больных с мутациями 19 экзона, что связывают с различным ингибированием сигнальных путей [5, 15]. Очевидно, что наблюдаемая высокая частота мутаций *EGFR* в исследуемой группе пациентов с НМРЛ связана с особенностями выборки: у преобладающего большинства пациентов была аденокарцинома легкого.

Из 214 пациентов НМРЛ когда-либо курили 51 (23,8 %), а среди 186 больных аденокарциномой легкого – 42 (23,1%). Мутации *EGFR* обнаружены у 35,4% некурящих и у 7,1% куривших когда-либо пациентов с аденокарциномой легкого (табл. 3). Таким образом, среди пациентов с аденокарциномой легкого и мутациями *EGFR* доминируют некурящие – 94% (51/54). Мутации в гене *EGFR* у больных аденокарциномой женщин встречались достоверно чаще (41,4%), чем у мужчин (18,2%; p=0,0006). Однако среди некурящих пациентов мутации выявлены у 41,7% женщин и 26,7% мужчин, различие недостоверно (p=0,08), что подтверждает литературные данные [4]. Частота мутаций *EGFR* в аденокарциноме легкого у когда-либо куривших мужчин – 5,1%, что соответствует литературным данным для европеоидов [9].

Как известно, мутации в экзоне 2 (замены в кодонах G12 и G13) составляют 93–95% всех мутаций *KRAS*. При анализе мутаций гена *KRAS* в 214 образцах ДНК НМРЛ мутации в 2 экзоне выявлены в 10,7% (23/214) НМРЛ: в 21 (11,3%) случае аденокарциномы и 2 (12,5%) случаях плоскоклеточного рака легкого. В группе больных аденокарциномой с мутацией *KRAS* преобладали мужчины (57%) и некурящие (67%). Невысокая частота мутаций *KRAS*, возможно, объясняется тем, что большинство пациентов не курили. Из 144 некурящих пациентов с аденокарциномой мутации *KRAS* выявлены у 14 (9,7%), что превышает частоту мутаций *KRAS* у некурящих пациентов с аденокарциномой легкого из западных стран (0–4%) [7, 15].

Таблица 3

ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ *EGFR* ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО ОТ ПОЛА И СТАТУСА КУРЕНИЯ

Пациенты с аденокарциномой легкого (n=186)	Пациенты с мутацией *EGFR*		p
	абс.	%	
Пол			
женщины (n=87)	36	41,4	0,0006
мужчины (n=99)	18	18,2	
Статус курения			
некурящие (n=144)	51	35,4	0,0002
курившие когда-либо (n=42)	3	7,1	
Некурящие			
женщины (n=84)	35	41,7	0,08
мужчины (n=60)	16	26,7	
Курившие когда-либо			
женщины (n=3)	1	33,3	0,2
мужчины (n=39)	2	5,1	

Все мутации *KRAS* представляли собой замены в кодоне G12: G12D (35%), G12C(22%), G12V(17%), G12A(13%), G12S(9%), G12R(4%). Обращает на себя внимание высокая частота замен глицина на цистеин G12C и валин G12V, что является результатом трансверсии (замены пурина на пиримидин G>T) и характерно для мутаций, образующихся вследствие экспозиции полициклическим ароматическим углеводородам сигаретного дыма. Трансверсии в кодоне G12 *KRAS* обнаружены у 67% (6/9) курящих и 29% (4/14) некурящих пациентов НМРЛ. Это коррелирует с данными, согласно которым спектр мутаций *KRAS* различается у курильщиков и некурящих; частота трансверсий выше у курильщиков [8–10, 14, 18]. Мутация G12C *KRAS* – самая частая у больных НМРЛ; выживаемость таких больных до прогрессирования при терапии ТКИ достоверно хуже, чем у пациентов НМРЛ с другими мутациями *KRAS*, тогда как общая выживаемость достоверно не различалась [18].

Суммируя полученные данные, можно заключить, что мутации гена *EGFR* выявлены у 29% российских больных с аденокарциномой легкого и чаще встречаются у женщин (p=0,0006). Мутации *EGFR* обнаружены у 35,4% некурящих, но ограничиваться только анализом указанных мутаций *EGFR* у больных аденокарциномой и некурящих нельзя, так как они встречаются и у куривших когда-либо пациентов (7,1%). Мутации *KRAS* выявлены у 11% больных аденокарциномой, чаще – у мужчин. Всего мутации *EGFR* и *KRAS* выявлены у 46% больных аденокарциномой легкого, при этом частота и спектр мутаций различаются у курильщиков и некурящих.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для индивидуализации терапии больных раком легкого необходимы полный клинический анамнез, точное гистологическое субтипирование опухолевого образца и его молекулярно-генетический анализ для определения активированных онкогенов. Успехи таргетной терапии последних лет, открытие новых молекулярных мишеней (ALK, ROS и др.) и их ингибиторов дают основание полагать, что дальнейшие генетические исследования позволят продолжить индивидуализацию терапии с целью достижения максимального эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2012; 22 (Прил. 1; № 3): 54–61.
2. Soria J.C., Mok T.S., Cappuzzo F., Pasi A.J. EGFR-mutated oncogene-addicted non-small cell lung cancer: Current trends and future prospects // Cancer treatment reviews – 2012; 38: 416–430.
3. Azzoli C., Baker S., Temin S. et al. American society of clinical oncology practice guideline update of chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer // J. Clin Oncol. – 2009; 23: 5622.
4. Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H. et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications // Cancer Research. – 2004; 64: 8919–23.
5. Pao W., Miller V., Zakowski M. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // PNAS. – 2004; 101 (36): 13306–11.
6. Rossel R., Taron M., Reguart N. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Activation: How Exon 19 and 21 Mutations Changed our Understanding of the Pathway // Clin. Cancer Research. – 2006; 12 (240): 7222–31.
7. Li A., Chitale D., Riely G. et al. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression // J. Mol. Diagn. – 2008; 10 (3): 242–8.
8. El-Telbany A., Ma P. Cancer Genes in Lung Cancer // Genes Cancer. – 2012; 3 (7–8): 467–80.
9. Couraud S., Zaicman G., Milleron B. Et al. Lung cancer in never smokers – A review // Eur. J. Cancer. – 2012; 48 (9): 1229–31.
10. Pao W., Wang T., Riely G. et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib // PLOS medicine 2005; 2 (1): e17, 57–61.
11. Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И., и др. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене *EGFR* // Современная онкология. – 2010; 1: 60–66.
12. Коломейцева А.А., Гагарин И.М., Мочальникова В.В. и др. Эффективность ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011; 22 (1): 42–48.
13. Емельянова М.А., Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М. и др. Определение мутаций в гене *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого с помощью биологических микрочипов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2012; 23 (3): 42–8.
14. Takamochi K., Oh S., Suzuki K. Different *EGFR/KRAS* mutation spectrum in lung cancer between never smokers and heavy smokers // J. Clin. Oncol. – 2012; 30 (abstr 10548).
15. He M., Capelletti M., Nafa K. et al. EGFR Exon 19 Insertions: A New Family of Sensitizing EGFR Mutations in Lung Adenocarcinoma // Clin. Cancer. Res. – 2012; 18 (6): 1790–1797.
16. Wu J-Y., Yu C-J., Chang Y-C. et al. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors on «Uncommon» Epidermal Growth Factor Receptor Mutations of Unknown Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer// Clin. Cancer. Res. – 2011; 17: 3812–3821.
17. Демидова И.А., Баринов А.А., Савелов Н.А. и др. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легких. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012; 2: 28–34.
18. Fiala O., Pesek M., Finek J. et al. The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer // Cancer Genet. – 2013; 06 (1–2): 26–31.