Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 28-33
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101128

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 28-33
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101128

Влияние сроков предоперационной таргетной терапии на продолжительность жизни пациентов с удаленным первичным очагом немелкоклеточного рака легкого III и IV стадии при наличии мутаций в гене *EGFR*

© И.А. ЗАБЕРЕЖНЫЙ[1], М.И. ПОПОВ[1], Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ[1], П.В. КОНОНЕЦ[2]

[1]ГБУЗ Москвы «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Согласно многим публикациям, развитие резистентности больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене *EGFR* к таргетному лечению ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) неизбежно наступает в среднем через 12 мес. Следовательно, применение предоперационного таргетного лечения в течение этого срока или более может привести к развитию резистентности к моменту операции. В случае местно-распространенного и диссеминированного НМРЛ это может негативно повлиять на результаты постоперационной таргетной терапии ИТК 1-го и 2-го поколения и, как следствие, ухудшить общие результаты лечения.

Цель исследования. Сравнение результатов терапии пациентов, получавших таргетное лечение в срок до 9 мес (до ожидаемого времени появления мутации резистентности T790M) и в течение более продолжительного времени.

Материал и методы. Для ретроспективного анализа взята группа из 40 пациентов с III—IV стадией НМРЛ, получивших таргетную терапию ИТК EGFR + хирургическое удаление первичного очага. Период наблюдения и лечения составил 10 лет начиная с 2010 г. У всех пациентов была выявлена первичная аденокарцинома легкого с наличием EGFR-мутации: делеции в 19-м экзоне (Del19), L858R в 21-м экзоне или T790M в 20-м экзоне. Пациенты получили таргетную терапию ИТК 1, 2 или 3-го поколения. Среди пациентов было 5 (12,5%) мужчин и 35 (87,5%) женщин, средний возраст 58,5 года (от 39 до 80 лет).

Результаты. При сравнении больных, получавших предоперационную терапию в срок до 9 мес, было установлено существенное и статистически значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. В группе пациентов, которые получали предоперационную таргетную терапию до 9 месяцев, медиана безрецидивной и общей выживаемости не достигнута, тогда как в группе пациентов, которые получали таргетную предоперационную терапию более 9 мес, медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 31 и 44 мес соответственно.

Заключение. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что укороченное (не более 9 месяцев) таргетное предоперационное лечение пациентов с III и IV стадией немелкоклеточного рака легкого при наличии мутаций в гене *EGFR* приводит к улучшению показателей выживаемости.

Ключевые слова: *рак легкого, мутация EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, предоперационная таргетная терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Забережный И.А. — https://orcid.org/0000-0002-6433-2050
Попов М.И. — https://orcid.org/0000-0002-0010-2360
Строяковский Д.Л. — https://orcid.org/0000-0003-1973-1092
Кононец П.В. — https://orcid.org/0000-0003-4744-6141
Автор, ответственный за переписку: Забережный И.А. — e-mail: zaberezhnyy-i@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Забережный И.А, Попов М.И., Строяковский Д.Л., Кононец П.В. Влияние сроков предоперационной таргетной терапии на продолжительность жизни пациентов с удаленным первичным очагом немелкоклеточного рака легкого III и IV стадии при наличии мутаций в гене *EGFR*. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):28–33. https://doi.org/10.17116/onkolog20221101128

Impact of preoperative targeted therapy duration on survival in patients with distant primary site and Stage III-IV non-small cell lung cancer in the presence of mutations in the *EGFR* gene

© I.A. ZABEREZHNYI[1], M.I. POPOV[1], D.L. STROYAKOVSKY[1], P.V. KONONETS[2]

[1]Moscow City Oncological Hospital Sixty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;
[2]N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Many publications have shown that the development of resistance in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mutation in the *EGFR* gene to targeted treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) inevitably occurs after an average of 12 months.

Therefore, the use of preoperative targeted treatment for this period or more may lead to the development of resistance at surgery. In locally advanced and disseminated NSCLC, this may adversely affect the results of postoperative targeted therapy with first- and second generation TKIs and, as a result, worsen overall treatment outcomes.

Objective. To compare the results of therapy in patients who received targeted treatment for 9 months (before the expected emergence of the T790M resistance mutation) and longer.

Subjects and methods. For retrospective analysis, the investigators identified a group of 40 patients with stage III—IV NSCLC, who received targeted EGFR TKI therapy + surgical removal of the primary lesion. The follow-up and treatment periods were 10 years since 2010. All the patients were diagnosed with primary lung adenocarcinoma with EGFR mutations: deletions in exon 19 (Del19), L858R in exon 21, or T790M in exon 20. The patients received targeted therapy with first-, second-, or third- generation TKIs. These included 5 (12.5%) men and 35 (87.5%) women; their mean age was 58.5 years (range 39 to 80 years).

Results. Comparison the patients who received preoperative therapy for 9 months revealed a significant and statistically significant improvement in overall and disease-free survival. The patients who received preoperative targeted therapy for 9 months did not achieved the median relapse-free and overall survival, while those who received targeted preoperative therapy for more than 9 months had median relapse-free and overall survivals of 31 and 44 months, respectively.

Conclusion. The results of the retrospective analysis suggest that a shorter (no more than 9 months) targeted preoperative treatment in patients with Stage III and IV NSCLC in the presence of mutations in the *EGFR* gene causes an improvement in survival rates.

Keywords: *lung cancer, EGFR mutation, tyrosine kinase inhibitors, preoperative targeted therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zaberezhny I.A. — https://orcid.org/0000-0002-6433-2050
Popov M.I. — https://orcid.org/0000-0002-0010-2360
Stroyakovskiy D.L. — https://orcid.org/0000-0003-1973-1092
Kononets P.V. — https://orcid.org/0000-0003-4744-6141
Corresponding author: Zaberezhny I.A. — e-mail: Zaberezhnyy-i@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Zaberezhny IA, Popov MI, Stroyakovskiy DL, Kononets PV. Impact of preoperative targeted therapy duration on survival in patients with distant primary site and Stage III-IV non-small cell lung cancer in the presence of mutations in the *EGFR* gene. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(1):28–33. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221101128

Рак легкого превратился из редкого заболевания в глобальную проблему общественного здравоохранения. Каждый год в мире фиксируются новые случаи рака легкого, что составляет 13% от всех онкологических случаев. В статистике смертности рак легкого встречается в 1,59 млн случаев в год, что занимает более 19% от общего числа смертей среди онкологических больных [1]. Применение нескольких поколений препаратов для таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) привело к значительному улучшению результатов лечения, однако, по данным научных публикаций [2], в среднем через 12 мес возникает резистентность к данному виду лечения. В настоящее время с целью предотвращения возникновения вторичной резистентности у пациентов с диссеминированным и местно-распространенным НМРЛ на фоне таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК)) EGFR этим пациентам выполняется циторедуктивная операция по удалению первичного очага, что приводит к улучшению результатов лечения. В мировой литературе можно найти сообщения, в которых рассмотрено комбинированное лечение больных с III—IV стадией EGFR-мутированного рака легкого [3—13]. В Московской городской онкологической больнице (МГОБ) №62 в период с 2010 по 2020 г. циторедуктивная хирургическая операция была выполнена 40 пациентам с IIIA—IV стадией НМРЛ на фоне таргетного лечения ИТК EGFR, что привело к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Сроки таргетной терапии и объем хирургического лечения существенно влияют на конечные результаты.

Цель исследования. Проведение анализа влияния сроков предоперационного таргетного лечения на время до прогрессирования болезни и на общую продолжительность жизни, учтены объемы хирургического вмешательства и варианты хирургического доступа.

Материал и методы

Для ретроспективного анализа взята группа пациентов с III—IV стадией НМРЛ в соответствии с TNM 8-го издания Международной классификации стадий злокачественных новообразований, в которую вошли 40 пациентов, получивших таргетную терапию ИТК EGFR + хирургическое удаление первичного очага. Период наблюдения и лечения составил 10 лет начиная с 2010 г. Лечебная тактика для каждого больного была принята решением мультидисциплинарного онкологического консилиума в МГОБ №62. У всех пациентов была выявлена первичная аденокарцинома легкого с наличием EGFR-мутации: делеции в 19-м экзоне (Del19), L858R в 21-м экзоне или T790M в 20-м экзоне. Пациенты получили таргетную терапию ИТК 1, 2 или 3-го поколения. Среди пациентов было 5 (12,5%) мужчин и 35 (87,5%) женщин, средний возраст 58,5 года (от 39 до 80 лет).

Все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от фактически проведенного лечения **(табл. 1)**. Пациенты из 1-й и 3-й групп получали предоперационную таргетную терапию продолжительностью от 4 до 58 мес. У всех пациентов использовали послеоперационную таргетную терапию продолжительностью от 24 до 121 мес. Всем больным циторедуктивная операция с целью удаления первичного очага выполнялась в различном объеме: от атипичной резекции легкого до пневмонэктомии, с лимфодиссекцией и без. Данные приведены в **табл. 2**.

Учитывали общую продолжительность жизни пациентов и время до прогрессирования рака легкого.

Статистика

Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана—Майера. Статистическую значимость оценивали по критерию Кокса. В анализе использовали срав-

Таблица 1. **Распределение пациентов в отношении стратегии таргетного и хирургического лечения**
Table 1. **Distribution of patients by the strategy of targeted and surgical treatment**

Группа	Число пациентов (распределение по стадиям TNM)	Предоперационная терапия	Послеоперационная терапия	Лимфодиссекция
1-я	19 (IIIA—4, IIIB—6, IV—9)	Проведена	Проведена	Проведена
2-я	9 (IIIA—7, IV—2)	Нет	»	»
3-я	6 (IIIC—1, IV—5)	Проведена	»	Нет
4-я	6 (IV—6)	нет	»	»

Таблица 2. **Распределение пациентов в отношении объема хирургического лечения и с учетом стадии болезни и предоперационной таргетной терапии**
Table 2. **Distribution of patients by the volume of surgical treatment, by taking into account the stage of the disease and preoperative targeted therapy**

Объем операции	Предоперационная терапия не проведена (стадия)	Предоперационная терапия проведена (стадия)
Лобэктомия/билобэктомия	6(IIIA), 4(IV)	4(IIIA), 6(IIIB), 13(IV)
Атипичная резекция легкого	3(IV)	1(IIIC), 1(IV)
Пневмонэктомия	1(IIIA)	—
Сегментэктомия	1(IV)	—

нение различных режимов и сроков таргетной терапии. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием систем статистической обработки IBM SPSS 23 и R 3.5.1.

Результаты

Общие результаты лечения. В **табл. 3** приведена информация о результатах лечения всех 40 пациентов. Выполнены следующие вмешательства: 26 лобэктомий, из них 3 видеоторакоскопическим доступом, 1 лобэктомия с циркулярной резекцией легочной артерии, 1 с циркулярной резекцией бронхов и 3 с клиновидной резекцией бронхов; 7 билобэктомий, 1 из которых произведена видеоассистированным доступом; 1 пневмонэктомия слева, 1 бисегментэктомия S2+S6 слева и 5 видеоторакоскопических атипичных резекций легкого. У 7 пациентов из 25, которым хирургическое лечение выполняли в течение таргетной терапии, лимфодиссекцию не проводили. Из 15 пациентов, у которых началом лечения стало хирургическое вмешательство, лимфодиссекция не выполнялась у 6, и закономерно то, что у всех этих пациентов была установлена IV стадия НМРЛ.

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от режима лечения. Проведено изучение влияния режима предоперационной терапии на результаты лечения. На **рис. 1 (а, б)** представлены графики общей и безрецидивной выживаемости между группами пациентов, получавших (25 пациентов) и не получавших (15 пациентов) предоперационную терапию. На **рис. 2 (а, б)** представлены графики общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от продолжительности предоперационной таргетной терапии перед хирургической операцией.

В группе пациентов, которые получили и послеоперационную, и предоперационную таргетную терапию, медиана безрецидивной выживаемости составила 25 мес, а медиана общей выживаемости — 86 мес, тогда как в группе пациентов только с адъювантной таргетной терапией медиана безрецидивной выживаемости была 35 мес, а медиана общей выживаемости 57 мес. И в первом, и во втором случае различия статистически незначимы (p=0,68921 и 0,66866).

Рассмотрим отдельно роль предоперационной таргетной терапии. Исходя из анализа научных публикаций [13—15], при длительном проведении предоперационной таргетной терапии следует в среднем через 12 мес ожидать возникновения мутации типа T790M, что впоследствии приведет к снижению сроков общей и безрецидивной выживаемости. Для проверки этой гипотезы мы разделили больных по срокам предоперационного лечения: до 9 месяцев включительно и более 9 мес. В эти группы вошло 14 и 11 пациентов соответственно. Результаты сравнения этих групп представлены на **рис. 2 (а, б)**. Из графиков следует статистически значимая разница между группами сравнения.

В группе пациентов, которые получали предоперационную таргетную терапию до 9 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута, тогда как в группе лечившихся так же, но более 9 мес медиана безрецидивной и общей выживаемости составила уже 31 и 44 мес соответственно.

Таким образом, после выделения больных, получавших предоперационную терапию в срок до 9 месяцев (до ожидаемого времени появления мутации T790M), было получено существенное и статистически значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

В настоящей работе проанализированы результаты лечения больных с IIIA—IV стадией НМРЛ с мутацией в гене *EGFR* на фоне таргетного лечения ИТК, проведен анализ влияния сроков предоперационного таргетного лечения на время до прогрессирования болезни и на общую продолжительность жизни. Согласно многим публикациям [14—15], развитие резистентности больных НМРЛ с мутацией в гене *EGFR* к таргетному лечению ИТК наступает в среднем через 12 мес. Следовательно, применение предоперационного таргетного лечения в течение этого срока или более может привести к развитию резистентности к моменту операции. В случае местно-распространенного и диссеминированного НМРЛ это может негативно повлиять на результаты постоперационной таргетной те-

Таблица 3. **Общая и безрецидивная выживаемость у обследуемых пациентов**
Table 3. **Overall and relapse-free survival in the examined patients**

Стадия	Вид операции	Лимфаденэктомия	Возраст, годы/ пол	PFS, мес	OS, мес
T1aN2M0	НЛ справа	Проведена	59/ж	19	44 (умерла)
T1aN2M0	НЛ справа	»	62/ж	51	51 (жива)
T2aN2M0	Нбилоб.	»	54/ж	22	51 (жива)
T1cN2M0	НЛ слева	»	59/ж	21	21 (жива)
T2aN2M0	ВЛ справа	»	48/ж	36	57 (умерла)
T1aN2M0	ВЛ слева	»	64/ж	35	42 (умерла)
T1aN2M0	ВЛ справа	»	80/ж	15	44 (умерла)
T2aN2M0	VATS Нбилоб.	»	55/ж	63	86 (жива)
T2aN2M0	Пневмонэктомия слева (R1)	»	56/ж	20	25 (умерла)
T1bN2M0	VTS НЛ слева	»	52/ж	17	54 (жива)
T3N1M0	ВЛ слева	»	64/ж	37	37 (жива)
T1bN3M0	ВЛ справа	»	50/м	25	121 (жив)
T4N2M0	ВЛ справа	»	63/м	16	43 (умер)
T1bN3M0	ВЛ справа	Нет	59/ж	11	13 (умерла)
T3N2M0	Вбилоб.	Проведена	59/ж	24	31 (жива)
T3N2M0	ВЛ справа	»	65/ж	40	86 (умерла)
T3N2M0	ВЛ слева	»	59/ж	11	11 (жива)
T4N3M0	Атипичная VTS резекция	Нет	57/ж	10	37 (жива)
T2bN3M1c bones	Нбилоб.	»	51/ж	18	37 (умерла)
T4N2M1a pleura	ВЛ справа	Проведена	60/ж	10	100 (умерла)
T2aN0M1b hepar	ВЛ справа	»	68/ж	22	37 (умерла)
T2bN1M1c bones	Нбилоб.	»	68/ж	41	41 (жива)
T2aN1M1b bones	ВЛ слева	Нет	53/ж	50	50 (жива)
T2bN2M1b bones	Нбилоб.	Проведена	59/ж	31	41 (умерла)
T3N2M1a pleura	НЛ справа	»	69/ж	36	36 (жива)
T2aN0M1a pleura	VTS НЛ справа	»	51/ж	34	34 (жива)
T2aN2M1c pleura,bones	ВЛ слева	»	59/ж	46	46 (жива)
T2aN0M1c pleura pulmo,cerebri	VTS атипичная резекция	Нет	39/ж	17,5	18,5 (умерла)
T2aN0M1c bones	НЛ справа	»	55/ж	15	28
T3N0M1a pleura	ВЛ справа	Проведена	54/ж	25	25 (жива)
T1bN3M1c bones,cerebri	ВЛ справа	»	51/ж	26	26 (жива)
T3N1M1c Cerebri	СЛ справа	Нет	61/м	5	35 (умер)
T1N2M1a pleura	НЛ слева	»	48/ж	15	18 (умерла)
T2N2M1a pulmo	ВЛ справа	Нет	63/ж	26	42 (умерла)
T2aN2M1a pulmo, pleura	Нбилоб.	Проведена	62/ж	26	38 (умерла)
T2aN0M1a pleura	VTS ВЛ справа	»	67/ж	62	62 (жива)
cT1bN0M1b bones	VTS атипичная резекция	Нет	64/м	82	82 (жив)
T4N2M1a pleura,pulmo	Бисегментэктомия S6+S2 слева	»	63/ж	24	40 (жива)
cT1aN0M1a pleura	VTS атипичная резекция	»	53/м	53	53 (жив)
cT1bN0M1a pleura	VTS атипичная резекция	»	57/ж	51	51 (жива)

Примечание. НЛ — нижняя лобэктомия, ВЛ — верхняя лобэктомия, СЛ — средняя лобэктомия, Нбилоб. — нижняя билобэктомия, Вбилоб. — верхняя билобэктомия, VATS — видеоассистированная торакоскопия, VTS — видеоторакоскопия.

рапии ИТК 1-го и 2-го поколения и, как следствие, ухудшить общие результаты лечения. Гипотеза, рассматриваемая в настоящей работе, заключалась в том, что проведение укороченной предоперационной таргетной терапии (менее 12 мес) в сочетании с хирургическим циторедуктивным лечением снижает риск возникновения лекарственной резистентности и позволяет улучшить отдаленные результаты. Для проверки сформулированной гипотезы было проведено сравнение результатов лечения пациентов, получавших таргетное лечение в срок до 9 месяцев и в течение более продолжительного времени. Исследования проводили на основе учета общей и безрецидивной выживаемости. После выделения больных, получавших предоперационную терапию в срок до 9 месяцев, было получено существенное и статистически значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Заключение

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что укороченное (не более 9 мес) таргетное предоперационное лечение пациентов с III и IV

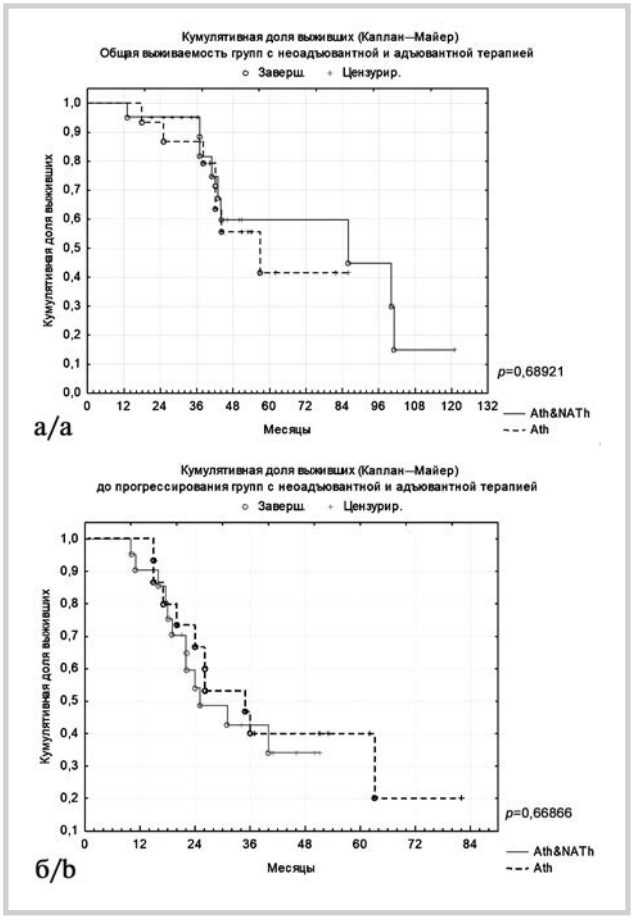

***Рис. 1.* Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость пациентов в зависимости от проведенной предоперационной терапии.**

Сплошная линия — показатели пациентов, получавших предоперационную и послеоперационную таргетную терапию, пунктирная — показатели пациентов, получавших лишь послеоперационную таргетную терапию.

***Fig. 1.* Overall (a) and relapse-free (b) survival of patients by the preoperative therapy performed.**

The solid line shows the indicators of patients who received preoperative and postoperative targeted therapy: the dotted line does the indicators of patients who received only postoperative targeted therapy.

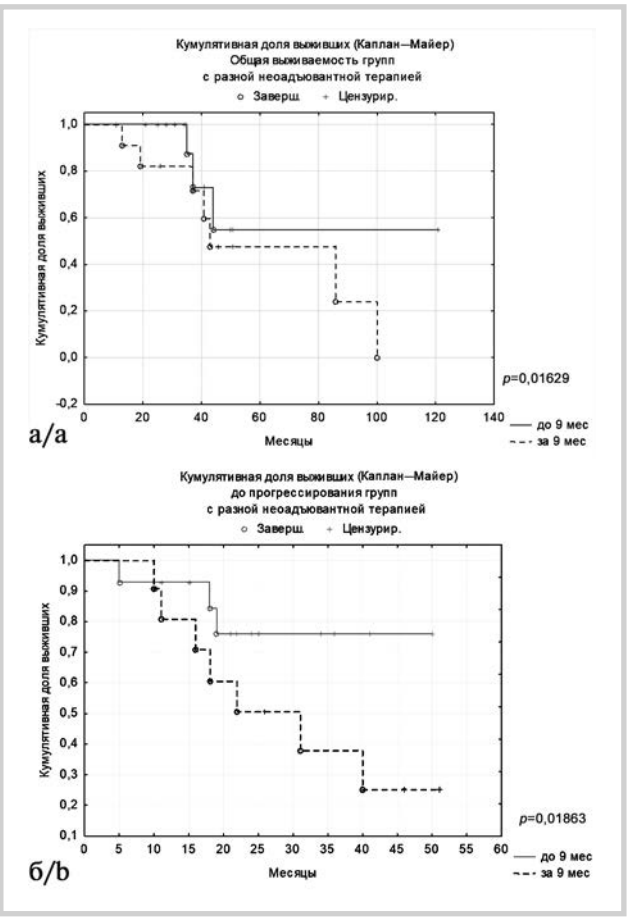

***Рис. 2.* Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость пациентов в зависимости от продолжительности неоадъювантной терапии.**

Сплошная линия — показатели пациентов, получавших таргетную терапию 4—9 мес., пунктирная — показатели пациентов, получавших таргетную терапию более 9 мес.

***Fig. 2.* Overall (a) and disease-free (b) survival of patients by the duration of neoadjuvant therapy.**

The solid line shows the indicators of patients who received targeted therapy for 4—9 months; the dotted line does the indicators of patients who received targeted therapy for more than 9 months.

стадией немелкоклеточного рака легкого при наличии мутаций в гене *EGFR* приводит к улучшению показателей выживаемости.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.А. Забережный, М.И. Попов, Д.Л. Строяковский, П.В. Кононец

Сбор и обработка материала — И.А. Забережный

Статистическая обработка — И.А. Забережный

Написание текста — И.А. Забережный

Редактирование — И.А. Забережный, М.И. Попов, Д.Л. Строяковский, П.В. Кононец

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Kaprin AD, Mardynskij YuS. *Terapevticheskaya radiologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).

2. Shang-Gin Wu, Jin-Yuan Shih. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):38.
https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1

3. Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H. Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013;21(4):482-484. https://doi.org/10.1177/0218492312462834
4. Hashimoto K, Horinouchi H, Ohtsuka T, Kohno M, Izumi Y, Hayashi Y, Nomori H. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60(12):851-854. https://doi.org/10.1007/s11748-012-0087-2
5. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M; Japan Clinical Oncology Group. Salvage surgery for advanced nonsmall cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):69-71. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.035
6. Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K, Tsuboi M. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(7):429-433. https://doi.org/10.1007/s11748-014-0508-5
7. Kappers I, Klomp HM, Burgers JA, Van Zandwijk N, Haas RL, van Pel R. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4205-4207. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3709
8. Liu M, Jiang G, He W, Zhang P, Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(1):11-12. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.021
9. López-González A, Almagro E, Salas C, Varela A, Provencio M. Use of a tyrosine kinase inhibitor as neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer: a case report. *Respir Med Case Rep*. 2013;9:8-10. https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.02.002
10. Marech I, Vacca A, Gnoni A, Silvestris N, Lorusso V. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature. *Tumori*. 2013;99(5):241-244. https://doi.org/10.1700/1377.15324
11. Ong M, Kwan K, Kamel-Reid S, Vincent M. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIa papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation. *Curr Oncol*. 2012;19(3):222-226. https://doi.org/10.3747/co.19.908
12. Shen H, Zhong X, Ge XQ, Huang JJ, Yuan Y. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment. *Clin Respir J*. 2010;4(3):192-193. https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00167.x
13. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashar AH, Kazui T. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer*. 2007;58(1):149-155. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.04.016
14. Yu T, Xia Q, Gong T, Wang J, Zhong D. Molecular mechanism of acquired drug resistance in the EGFR-TKI resistant cell line HCC827-TR. *Thorac Cancer*. 2020;11(5):1129-1138. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13342
15. Lee TF, Tseng YC, Nguyen P A, Li YC, Ho CC, Wu CW. Enhanced YAP expression leads to EGFR TKI resistance in lung adenocarcinomas. *Sci Rep*. 2018;8(1):271. https://doi.org/10.1038/s41598-017-18527-z

Поступила 23.11.2021
Received 23.11.2021
Принята в печать 25.01.2022
Accepted 25.01.2022