

# Поликлональная резистентность при EGFR-мутантном НМРЛ

**Самигатова Айнур Оразовна**

онколог-химиотерапевт, ТОО «ННОЦ»

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Данный материал предназначен для размещения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок для специалистов сферы здравоохранения, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. При поддержке Johnson & Johnson Kazakhstan

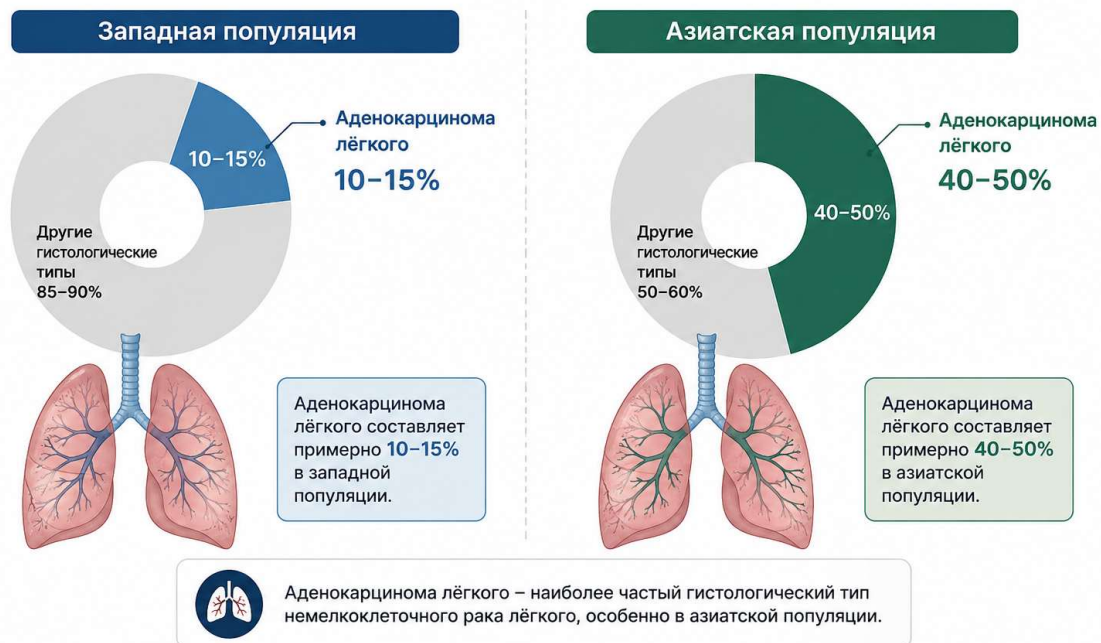
СР-594420 · дата подготовки: июль 2026

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan» · Республика Казахстан, г. Алматы,  
ул. Тимирязева, д. 42, блок 23А, 050040 · тел. +7 (727) 356 88 11

**Johnson&Johnson**

# Актуальность проблемы

## Аденокарцинома лёгкого в зависимости от популяции



**Мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)** — один из самых частых драйверов аденокарциномы лёгкого, особенно у некурящих и в азиатской популяции.

Attili I, et al. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021.  
doi:10.1080/14737159.2021.1943365

«ПУТЬ ДЛИННОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

## КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС

# Резистентность неизбежна. Но какая она - единая или множественная?



Более десяти лет резистентность к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) EGFR рассматривалась как поиск «того самого одного механизма» - и подбор следующего препарата под него.

Данные последних лет говорят об ином: у значительной части пациентов резистентность с самого начала поликлональна и гетерогенна.

«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

Предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Поликлональная эволюция

Иллюстрация создана с использованием ИИ; медицинская валидация по Burrell & Swanton, 2014, и Turajlic et al., 2019. Концептуальная схема, без количественных данных.

## 1. КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ (РОСТ ДЕРЕВА)

Накопление мутаций  
и отбор наиболее  
приспособленных клонов



- Появление новых мутаций
- Формирование новых субклонов

## 2. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ (ДЕРЕВО С МНОЖЕСТВОМ ВЕТВЕЙ)

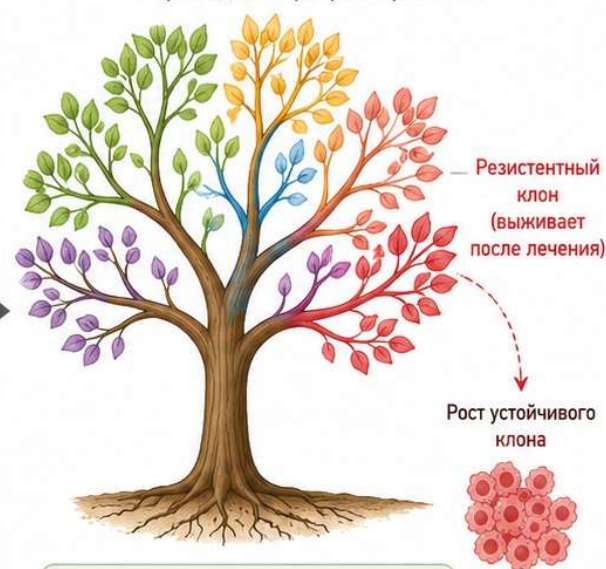
Сосуществование генетически  
и фенотипически различных  
субклонов



- Генетически и фенотипически различные субклоны
- Различная чувствительность к терапии

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Некоторые клоны выживают  
под действием терапии  
и приводят к прогрессированию



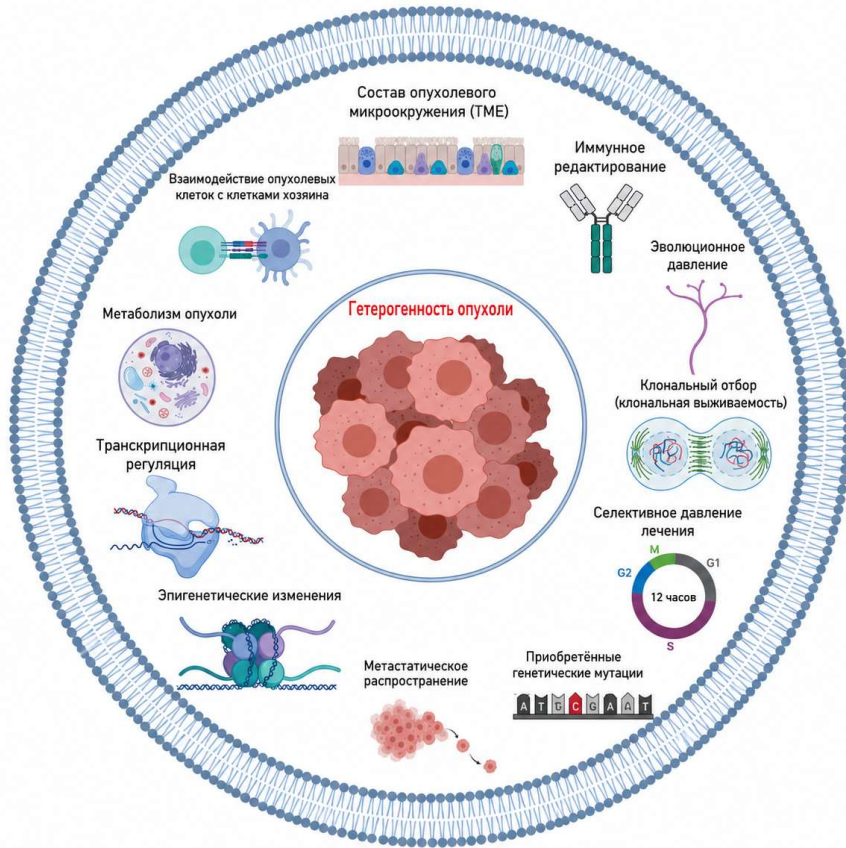
- Выживание устойчивых клонов
- Прогрессирование опухоли и рецидив

«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Опухолевая гетерогенность



- возникает вследствие клональной эволюции.
- формируется под влиянием генетических, эпигенетических и микроокруженческих факторов.
- усиливается под селективным давлением терапии.
- приводит к лекарственной резистентности, прогрессированию и метастазированию.

Иллюстрация создана с использованием ИИ; медицинская валидация по Attali et al., 2021: факторы гетерогенности и связь с лекарственной резистентностью представлены корректно.

# Эволюция опухоли: от клональности к поликлональной резистентности



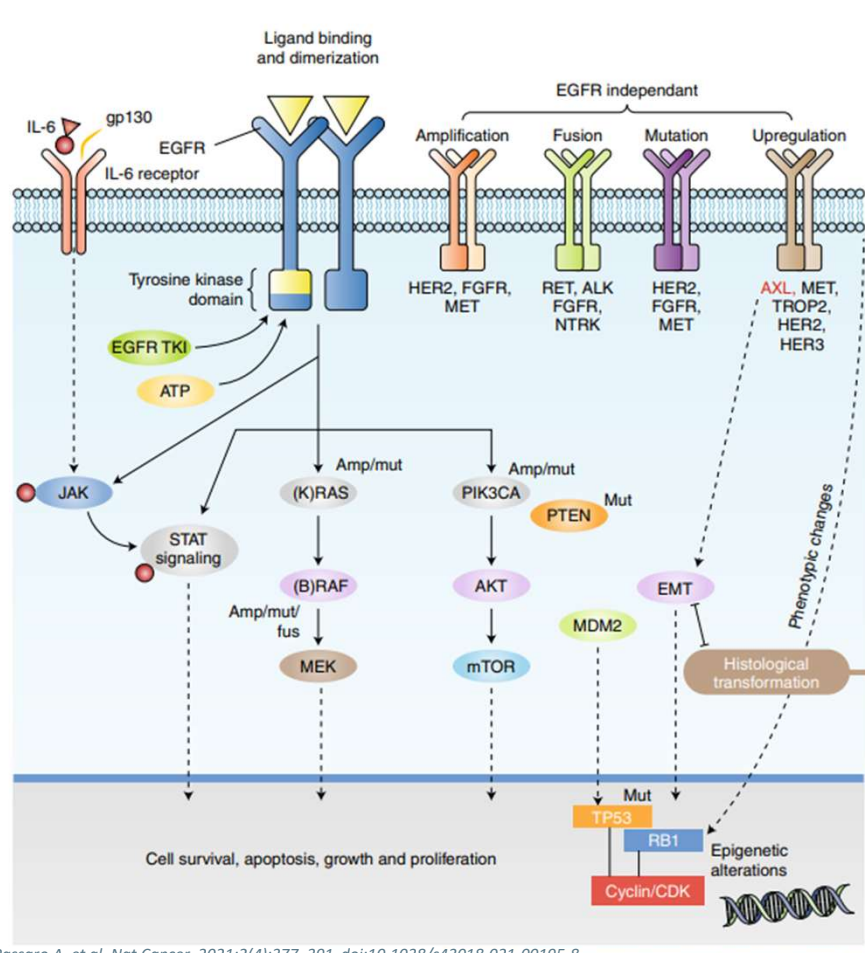
Иллюстрация создана с использованием ИИ на этапе концепции и полностью перерисована как редактируемая схема. Медицинская валидация: Vyrrrell & Swanton, 2014; Tsimelis et al., 2019; Attili et al., 2021.

«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

## Сигнальный путь EGFR и механизмы приобретенной резистентности



Изображение из публикации; источник и медицинская валидация: Passaro A, et al. Nat Cancer. 2021;2(4):377–391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8.

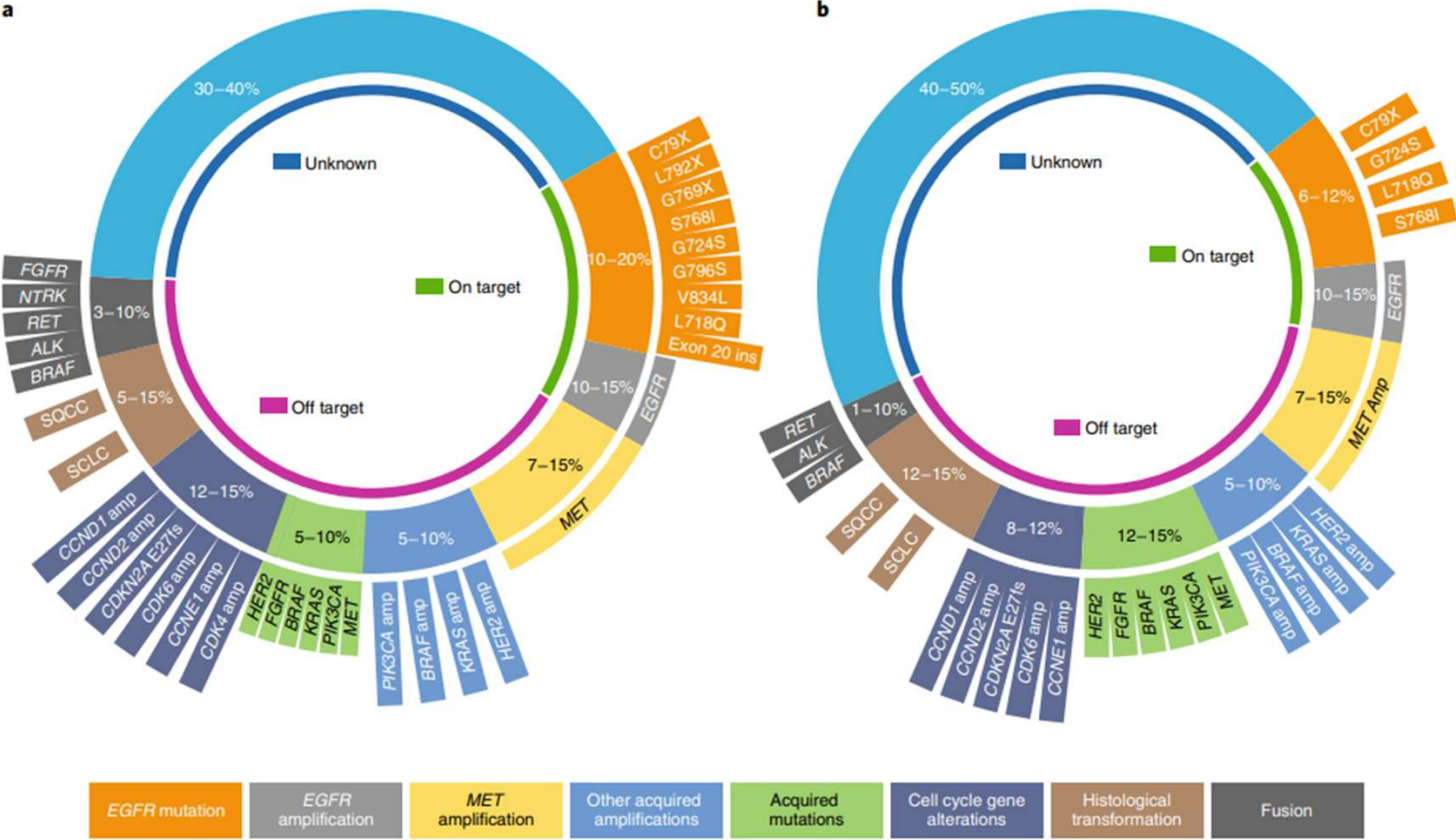
«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

**Основные механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу после его применения во второй (а) и первой (b) линиях терапии при EGFR-мутантном немелкоклеточном раке легкого.**

Рисунок из публикации; источник и медицинская валидация: Passaro A, et al. Nat Cancer. 2021;2(4):377–391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8.



## Специфические EGFR-зависимые (on-target) мутации, приобретенные после терапии осимертинибом.

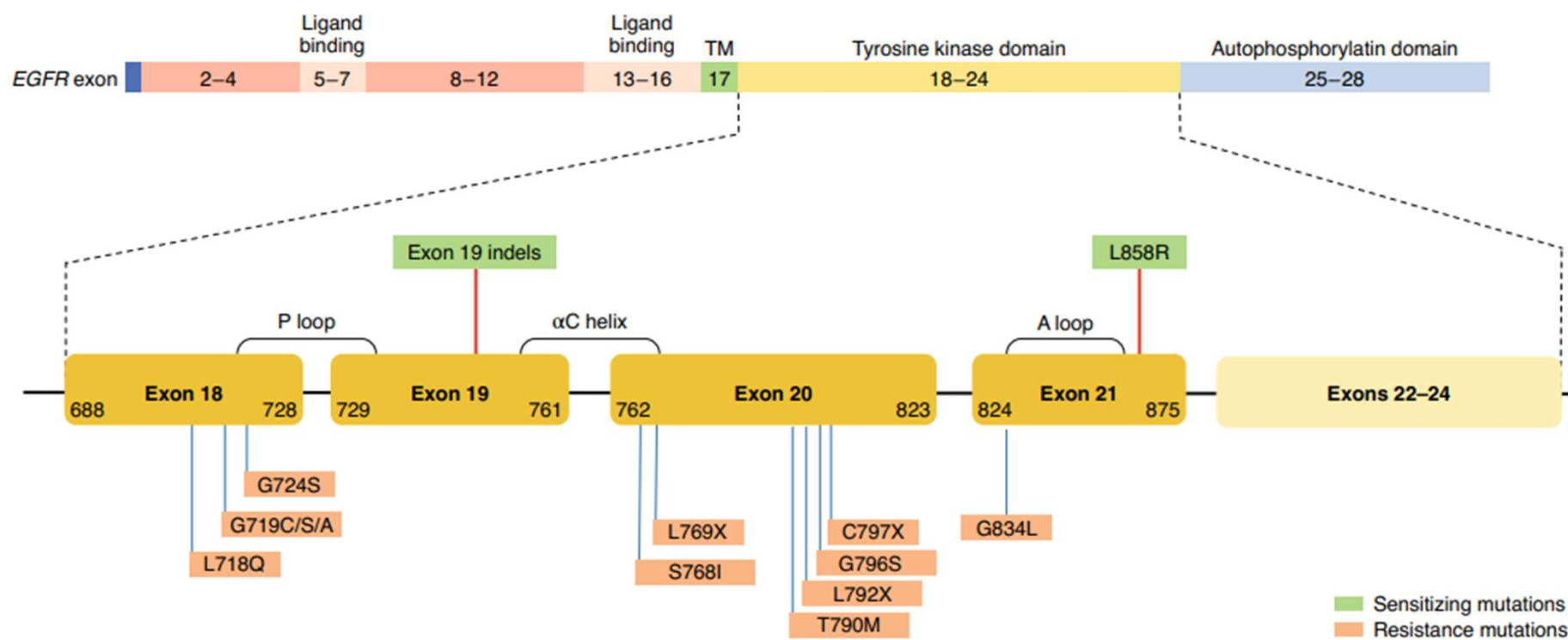


Рисунок из публикации; источник и медицинская валидация: Passaro A, et al. Nat Cancer. 2021;2(4):377-391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8.

«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

doi:10.1038/s43018-021-00195-8

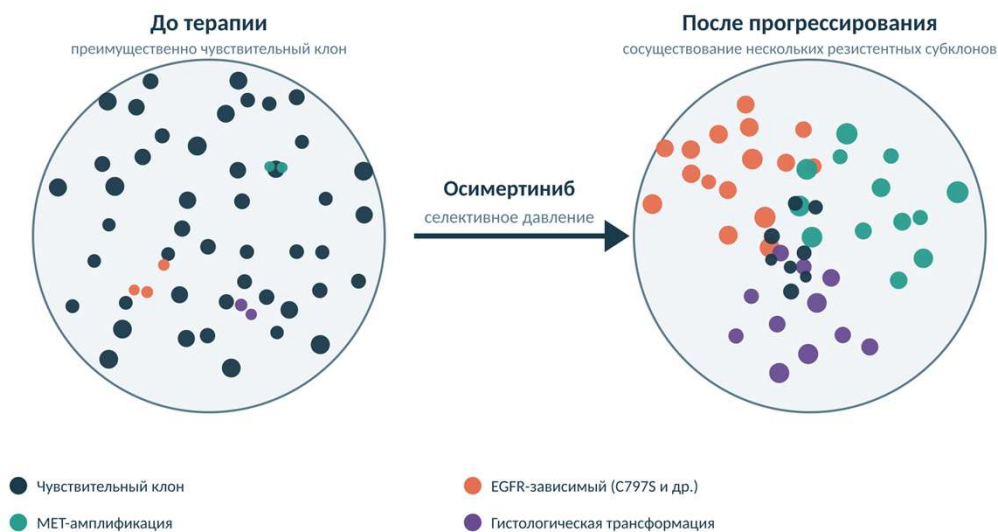
## ОСНОВНАЯ КОНЦЕПЦИЯ

# Поликлональная резистентность

Attili I, et al. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(8):757–766. doi:10.1080/14737159.2021.1943365.

- Одновременное сосуществование нескольких опухолевых субклонов с разными молекулярными механизмами устойчивости
- Пространственная и временная гетерогенность опухоли
- Терапия создаёт селективное давление - минорные резистентные субклоны, присутствовавшие ещё до лечения, получают преимущество и экспандируются

Концептуальная схема автора; медицинская валидация по Burrell & Swanton, 2014; Attili et al., 2021; Passaro et al., 2021.



«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Классификация механизмов резистентности

Источник: Wang R, et al. *Cancer Drug Resist.* 2025;8:61. DOI: 10.20517/cdr.2025.140

## EGFR-зависимые (on-target)

- C797S / C796S: 7–26%
- L718Q, L792X (реже)
- Амплификация EGFR: ~7%

## EGFR-независимые (bypass)

- Амплификация MET: 7–17%
- Гиперэкспрессия MET: 5–50%
- HER2, ALK, BRAF, KRAS, PIK3CA
- Некодирующие РНК

## Гистологическая трансформация

- Трансформация в мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ): 10–15%
- Плоскоклеточная трансформация
- Суммарно: 2–15% случаев
- Ассоциация с TP53 / RB1 / PIK3CA

«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Доказательства поликлональности: данные жидкостной биопсии

Источник: Long-Term Impact of Amivantamab+Lazertinib vs Osimertinib on Mechanisms of Resistance, MARIPOSA. J Thorac Oncol. 2026

- Исследования циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) и секвенирования нового поколения (NGS) демонстрируют одновременное выявление нескольких резистентных альтераций у одного пациента (например, C797S + амплификация MET)
- Биопсия одного очага в одной временной точке систематически недооценивает истинную гетерогенность опухоли
- Обоснование динамического мониторинга: серийная жидкостная биопсия выявляет возникающие субклоны раньше клинического прогрессирования

**Механизмы резистентности при монотерапии осимертинибом (данные MARIPOSA, анализ приобретённой резистентности)**

**13%**

амплификация MET  
(монотерапия осимертинибом)

**8%**

вторичные мутации EGFR  
(монотерапия осимертинибом)

Поликлональная природа резистентности означает, что блокирование только одного механизма часто оказывается недостаточным, поэтому перспективным является применение комбинированной терапии, воздействующей на несколько механизмов резистентности одновременно.

«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

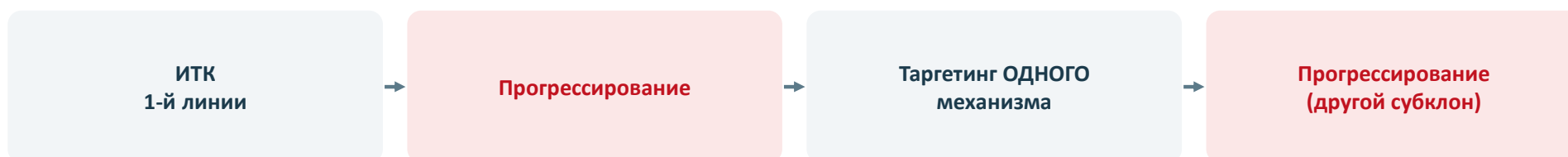
исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

## КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫВОД

# Почему последовательная монотерапия проигрывает

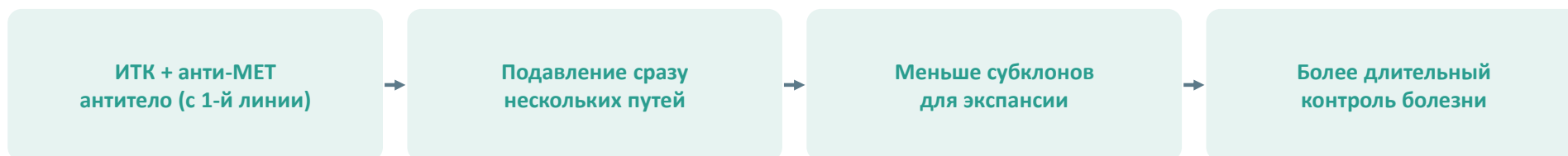
Adapted from: Attili I, et al. Expert Rev Mol Diagn. 2021;21(8):757-766.

## Последовательная монотерапия



*Другие субклоны продолжают экспансию, пока подавляется только один путь ускользания*

## Ранняя комбинированная блокада EGFR и MET / механизм-агностичный подход



*Рациональная стратегия при поликлональности: одновременное подавление нескольких путей резистентности или препараты с механизм-независимым действием (ADC — конъюгаты антител с лекарственным препаратом).*

«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

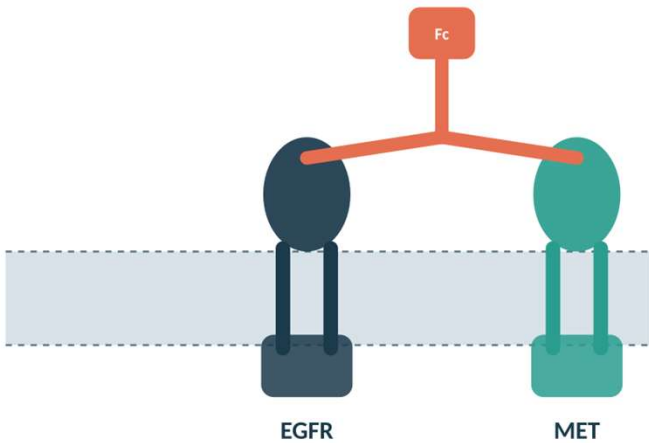
исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Биспецифичные антитела: механизм действия амивантамаба

## Амивантамаб

биспецифичное антитело EGFR × MET

внеклеточное пространство



внутриклеточное пространство

### 1 Блокада связывания лиганда

EGFR и MET одновременно заняты антителом — лиганды (EGF, HGF) не могут активировать рецепторы



### 2 Деградация рецептора

Комплекс антиген-антитело интернализуется и разрушается в лизосоме — снижение плотности рецепторов на мембране



### 3 Иммунный клеточно-опосредованный ответ

Trogocytosis, привлечение NK-клеток и макрофагов (ADCC/ADCP) — гибель опухолевой клетки



Механизм действия (MOA): Moores SL, et al. Cancer Res. 2016. · Vijayaraghavan S, et al. Mol Cancer Ther. 2020. · COCOON/SKIPirr: Cho BC, et al. J Thorac Oncol. 2025; Girard N, et al. ELCC 2025

«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Амивантамаб после прогрессирования — MARIPOSA-2

Пациенты после прогрессирования на осимертинибе (1-й линии)

**6.3 vs 4.2 мес**

Амивантамаб + химиотерапия vs химиотерапия  
HR 0.48 ( $p < 0.001$ )

**8.3 vs 4.2 мес**

Амивантамаб + ТКИ 3 поколения +  
химиотерапия vs химиотерапия  
HR 0.44 ( $p < 0.001$ )

**Эффект сохраняется**

независимо от известного механизма  
резистентности к осимертинибу

*Анализ подгрупп по механизмам резистентности (WCLC/ASCO 2025): преимущество амивантамаб-содержащих режимов сохраняется независимо от конкретного (в т.ч. неизвестного/множественного) механизма — довод в пользу «механизм-агностичных» стратегий 2-й линии.*

Клиническое значение: даёт эффективный вариант терапии даже когда полное молекулярное профилирование не выявило единого доминирующего драйвера резистентности.

Источник: Passaro A, et al. MARIPOSA-2, Ann Oncol 2023/2024; анализ по механизмам — ASCO/WCLC 2025

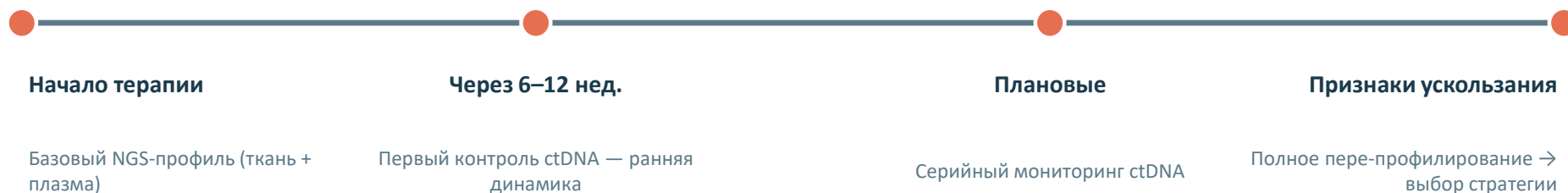
«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# Роль динамического молекулярного мониторинга

- Серийная жидкостная биопсия (циркулирующая опухолевая ДНК, ctDNA) - выявление возникающих резистентных субклонов до клинического/рентгенологического прогрессирования
- Комплексное профилирование методом секвенирования нового поколения (NGS) (ткань + плазма) - основа выбора персонализированной последующей терапии
- Панель должна охватывать все три категории механизмов: on-target, bypass (MET и др.), гистологическую трансформацию



*Раннее выявление поликлональной картины резистентности позволяет заранее спланировать переход к механизм-агностичной или комбинированной стратегии.*

Adapted from: Attili I, et al. Expert Rev Mol Diagn. 2021;21(8):757–766; Rolfo C, et al. J Thorac Oncol. 2021;16(10):1647–1662.

«ПУТЬ ДЛИНОЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Поликлональность - новая концепция понимания резистентности при EGFR-мутантном НМРЛ<sup>1</sup>
- Резистентность развивается вследствие клональной эволюции, а не появления единственного механизма<sup>1-2</sup>
- Последовательная монотерапия не обеспечивает контроль всех резистентных субклонов<sup>1-3</sup>
- Ранняя двойная блокада EGFR/MET позволяет воздействовать на несколько путей резистентности одновременно<sup>2-4</sup>
- Динамический молекулярный мониторинг обеспечивает своевременную адаптацию терапии<sup>2,5</sup>
- Персонализированный подход является ключевым направлением развития лечения EGFR-мутированного НМРЛ<sup>1,2,5</sup>

1. Attili I, Del Re M, Guerini-Rocco E, et al. The role of molecular heterogeneity targeting resistance mechanisms to lung cancer therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2021;21(8):757-766. doi:10.1080/14737159.2021.1943365.

2. Burrell RA, Swanton C. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. Mol Oncol. 2014;8(6):1095-1111. doi:10.1016/j.molonc.2014.06.005.

3. Passaro A, Jänne PA, Mok TSK, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nat Cancer. 2021;2:377-391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8.

4. MARIPOSA Investigators. Cho BC, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC (MARIPOSA). N Engl J Med. 2024;391:585-599.

5. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2021;16(10):1647-1662.

«ПУТЬ ДЛИНЮЮ В 70 ЛЕТ: ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

Г. ТАЛДЫКОРГАН, САЛТАНАТ САРАЙЫ

## Сокращения: клинические и исследовательские термины

**ADC** — конъюгат антитела с лекарственным препаратом  
**ASCO** — Американское общество клинической онкологии  
**ctDNA** — циркулирующая опухолевая ДНК  
**DNA / ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота  
**EGFR** — рецептор эпидермального фактора роста  
**ELCC** — Европейский конгресс по раку лёгкого  
**HR** — отношение рисков  
**ИТК / TKI** — ингибитор тирозинкиназы  
**MOA / MOA** — механизм действия  
**HМРЛ / NSCLC** — немелкоклеточный рак лёгкого  
**NGS** — секвенирование нового поколения  
**ОВ / OS** — общая выживаемость

**ОХЛП** — общая характеристика лекарственного препарата  
**PhD** — доктор философии; в презентации — программа докторантуры  
**РК** — Республика Казахстан  
**РКИ / RCT** — рандомизированное клиническое исследование  
**RNA / РНК** — рибонуклеиновая кислота  
**МРЛ / SCLC** — мелкоклеточный рак лёгкого  
**ВБП / PFS** — выживаемость без прогрессирования  
**WCLC** — Всемирная конференция по раку лёгкого  
**on-target** — EGFR-зависимый механизм резистентности  
**bypass / off-target** — EGFR-независимый обходной механизм  
**HAO / МУА** — некоммерческое акционерное общество / Медицинский университет Астана  
**ННОЦ / TOO** — Национальный научный онкологический центр / товарищество с ограниченной ответственностью

«ПУТЬ ДЛИННОЙ В 70 ЛЕТ ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

## Сокращения: гены, белки и сигнальные пути

**AKT** — серин/треониновая протеинкиназа AKT

**ALK** — киназа анапластической лимфомы

**ATP** — аденозинтрифосфат

**AXL** — рецепторная тирозинкиназа AXL

**BRAF** — серин/треониновая протеинкиназа B-Raf

**CDK** — циклин-зависимая киназа

**EMT** — эпителиально-мезенхимальный переход

**FGFR** — рецептор фактора роста фибробластов

**gp130** — сигнальная субъединица рецептора интерлейкина-6

**HER2 / HER3** — рецепторы эпидермального фактора роста человека  
2 / 3

**IL-6** — интерлейкин-6

**JAK** — янус-киназа

**KRAS / RAS** — малые ГТФазы семейства RAS

**MDM2** — негативный регулятор опухолевого супрессора p53

**MEK** — киназа MAPK/ERK

**MET** — рецептор фактора роста гепатоцитов

**mTOR** — мишень рапамицина млекопитающих

**NTRK** — нейротрофические рецепторные тирозинкиназы

**PI3K / PIK3CA** — фосфатидилинозитол-3-киназа / её каталитическая  
субъединица  $\alpha$

**PTEN** — фосфатаза и опухолевый супрессор PTEN

**RAF** — серин/треониновые протеинкиназы семейства RAF

**RB1** — ген/белок ретинобластомы 1

**RET** — рецепторная тирозинкиназа RET

**STAT** — транскрипционный фактор STAT

**TM** — трансмембранный домен

**TP53** — ген опухолевого супрессора p53

**TROP2** — трофобластный клеточный поверхностный антиген 2

**Amp / mut / fus** — амплификация / мутация / слияние генов

«ПУТЬ ДЛИННОЮ В 70 ЛЕТ ОТ ОПЫТА ПРОШЛОГО К ИННОВАЦИЯМ»

# БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Самигатова Айнур Оразовна химиотерапевт | [ainur.samigatova86gmail.com](mailto:ainur.samigatova86gmail.com) | +7 (702) 546 03 13

24 ИЮЛЯ 2026 Г. | Г. ТАЛДЫКОРГАН

**ZHETYSU  
REGION**

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников · CP-594420 · дата подготовки: июль 2026