

ФГБУ НИИ
онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздравсоцразвития
России,
Санкт-Петербург

НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО

Ф.В. Моисеенко

«Дальнейшее разделение гистологических форм рака легкого на основании наличия тех или иных молекулярных мишеней позволит наиболее целесообразно использовать уже имеющийся и постоянно расширяющийся арсенал противоопухолевых препаратов направленного действия».

С 60-х годов прошлого века известно, что немелкоклеточный рак легкого представляет собой гетерогенную с морфологической точки зрения группу заболеваний. Исторически к немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) относится несколько гистологических форм: плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак легкого [41]. При этом, соотношение различных морфологических типов опухолей легкого в различных странах в значительной степени различаются. Так, в Северной Америке и странах Западной Европы более часто встречается железистые формы болезни, в то время как в развивающихся, и в том числе в России, – плоскоклеточный [17,29]. В течение нескольких десятилетий независимо от гистологической формы опухоли больным неоперабельным НМРЛ проводилась химиотерапия на основе препаратов платины [12]. Значительный прорыв в лечении диссеминированного рака легкого был достигнут в 2004 году, когда впервые было показано, что опухоли могут нести мутации гена EGFR, которые лежат в основе патологических свойств опухолевых клеток, а также определяют их чувствительность к низкомолекулярным ингибиторам EGFR [22, 31, 32]. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние 5 лет, эффективность таргетного блокирования EGFR с помощью эрлотиниба и gefитиниба была многократно подтверждена [25, 28, 37]. С этого времени лекарственное лечение немелкоклеточного рака является одним из постоянных лидеров в развитии и совершенствовании направленного подхода. В основе этого лежит постоянное расширение представлений о патогенезе НМРЛ на различных молекулярных уровнях. Выделение в отдельную группу аденокарцином легкого, несущих активирующие мутации в гене рецептора эпидермального роста (EGFR) и составляющих не более 20% от всех неплюскоклеточных немелкоклеточных раков легкого, можно считать одним из важнейших шагов в направлении индивидуального подбора лекарственной терапии. К настоящему моменту проведено большое число ретроспективных работ, посвященных дальнейшему изучению профиля молекулярных нарушений при немелкоклеточном раке легкого [2, 7, 19]. Так, было показано, что при этом виде злокачественных опухолей встречаются мутации KRAS, EGFR, транслокации EML4-ALK, гиперэкспрессия HER2 и другие молекулярные изменения. В 2011 году были представлены предварительные результаты дальнейшего развития этого направления [23]. В работе Kris и коллег было проведено изучение опухолевого материала у 516 больных аденокарциномой легкого. При этом активирующие изменения были показаны у 54% пациентов. Наиболее частым нарушением, выявленным в этом исследовании, были мутации KRAS – в 22% случаев, мутации EGFR – в 17%, транслокации EML4-ALK – в 7% опухолей, а также мутации BRAF – 2%. В целом эти результаты соответствуют полученным ранее ретроспективным данным. Кроме описанных изменений менее часто встречались и другие молекулярные альтерации. Впервые в этом исследовании после получения результатов анализа больные предлагались лечению в зависимости от профиля генетических нарушений. Все больные с мутациями EGFR получали низкомолекулярные ингибиторы этого рецептора, больные с транслокацией EML4-ALK направлялись для участия в исследовании кризотиниба, больные с гиперэкспрессией HER2 – афатиниба.

Полученные результаты и сам подход к лечению больных НМРЛ представляются крайне интересными, так как впервые все больные неоперабельным НМРЛ

перед началом лечения проходили тестирование на наличие большинства известных на настоящий момент молекулярных изменений, связанных с эффективностью тех или иных таргетных ингибиторов сигнальных молекул [44].

На настоящий момент целесообразность использования таргетных ингибиторов EGFR у больных носителей активирующих мутаций не вызывает сомнений, так как приводит к значительному увеличению частоты объективных ответов и медианы времени до прогрессирования опухоли [13]. В связи с этим все большее и большее значение приобретает определение молекулярного профиля опухоли на этапе обследования пациента. Стандартной процедурой для проведения молекулярно-генетического анализа является секвенирование последовательности гена или проведение полимеразно-цепной реакции, позволяющей выявить молекулярные нарушения. Недостатком обеих этих технологий является необходимость получения гистологического или цитологического материала, обработка которого является трудоемким, высокотехнологичным и довольно продолжительным мероприятием [16]. В прошлом году были представлены крайне интересные данные о неинвазивной методике определения чувствительности к эрлотинибу [39]. Исследователям из Нидерландов удалось создать аналог эрлотиниба, несущий радиоактивную метку (^{111}C эрлотиниб) и позволяющий оценивать его накопление в опухоли. В небольшое исследование было включено 20 пациентов НМРЛ: 10 с выявленной мутацией EGFR и 10 с диким типом гена. Все больные прошли динамическое сканирование с помощью позитронно-эмиссионного томографа в течение 60 минут. В результате было выявлено значительно большее накопление радиофармпрепарата в опухолях с активирующими мутациями. К недостаткам описанного метода можно отнести то, что несущий изотопную метку эрлотиниб является коротко-живущим изотопом. К сожалению, время полужизни полученного препарата не позволяет использовать его в отдалении от места непосредственного получения.

Несмотря на попытки раннего выявления опухолей легкого, на операбельной стадии выявляется не более 15% [42]. Стандартным на настоящий момент подходом к лекарственной терапии ранних стадий является проведение цитостатических режимов на основе цисплатина и винорельбина для стадий II – IIIA [9]. Целесообразность применения адьювантной терапии у этой группы пациентов в настоящее время не вызывает сомнений. Тем не менее, высокая токсичность схем на основе цисплатина – только 75,4% больных перенесли лечение полностью – не позволяла оставить попытки подбора более переносимых комбинаций. Среди них исследование TREAT, в котором проводилось изучение стандартной комбинации со схемой пеметрексед + цисплатин [24]. Последний показал значительно меньшую токсичность, в связи с чем у более чем 95% пациентов удалось провести лечение полностью.

На фоне целенаправленного поиска больных с наличием в опухоли молекулярных особенностей, определя-

ющих чувствительность к таргетным препаратам, продолжают попытки увеличения эффективности первой линии стандартной эмпирической цитостатической терапии. Среди них в особую группу традиционно выделяются комбинации цитостатических препаратов и веществ, обладающих антиангиогенным действием. Несмотря на успех первого антиангиогенного препарата бевацизумаба в комбинации с цитостатическими дуплетами на основе препаратов платины при неоперабельном НМРЛ, дальнейшие попытки использования препаратов, блокирующих формирование сосудов, совместно с химиотерапией не увенчались успехом [38]. Так, препарат ASA404 представляет собой низкомолекулярное соединение, разрушающее опухолевые сосуды [27]. Во время предклинического изучения было показано, что противоопухолевый эффект препарата реализовывался за счет апоптоза в эндотелиоцитах, разрушения патологических сосудов в опухоли и, как следствие этого, некроза опухоли [6]. Относительным преимуществом вадимезана (ASA404) предполагалось его разрушающее действие не только на формирующиеся сосуды, но и на уже функционирующую капиллярную сеть. Несмотря на крайне обнадеживающие результаты исследования 2-ой фазы, последующее регистрационное исследование было окончено досрочно в связи с тем, что в исследуемой группе не было выявлено преимуществ относительно контрольной [27]. Так, частота объективных ответов в комбинированном режиме цитостатиков и антиангиогенного препарата составила 24,6%, в то время как в контрольной группе, получавшей только химиотерапию, – 24,7%. Идентичные результаты были получены в отношении времени до прогрессирования опухоли (5,5 месяцев против 5,5 месяцев) и общей выживаемости (12,7 месяцев против 13,4 месяцев) [30].

Попытки использования препаратов направленного действия у неселектированной популяции пациентов не оправдали себя и в случае воздействия на толл-подобный рецептор 9 (Toll-like receptor 9, англ.). Биологической ролью данной молекулы является активация клеточного иммунитета в ответ на взаимодействие с ним консервативных структур микроорганизмов [15]. Разработанный препарат PF-3512676 – синтетический олигодезоксинуклеотид, по результатам предклинических и ранних клинических работ, активировал дендритные клетки и В-лимфоциты, что в свою очередь инициировало иммунный ответ, в том числе, и на опухолевые клетки. Также как и в случае с разрушающим сосуды препаратом ASA404, ранние исследования показали его клиническую эффективность. У группы PF-3512676 + комбинация цитостатиков была выше частота объективных ответов (38% против 19%) и медиана общей выживаемости (12,3 месяца против 6,8 месяца) при сравнении с аналогичной комбинацией цитостатических препаратов без агониста толл-подобного рецептора 9 [26]. Представленное в прошлом году исследование 3-й фазы включило в себя 828 больных НМРЛ. Рандомизация больных производилась в соотношении 1:1. В экспериментальной группе комби-

нация паклитаксела и карбоплатина в стандартном режиме была дополнена исследуемым препаратом, который вводился подкожно в дозе 0,2 мг/кг в 8-й и 15-й дни каждого трехнедельного цикла. Целью работы было определение влияния исследуемого препарата на общую выживаемость. К сожалению, основная цель работы не была достигнута, так как общая выживаемость в обеих группах была идентичной (10 месяцев против 9,8 месяцев) [14].

В противоположность представленным выше исследованиям, изучение цетуксимаба при НМРЛ было направлено на поиск молекулярных предикторов чувствительности к этому препарату. Впервые клиническая эффективность цетуксимаба была показана в крупном исследовании FLEX [33]. Дополнение стандартной химиотерапии цисплатин + винорельбин химерным моноклональным антителом против EGFR приводило к увеличению медианы общей выживаемости с 10,1 месяца до 11,3 месяцев, что являлось статистически значимым результатом для общей популяции пациентов. Для выявления группы пациентов, более чувствительных к действию цетуксимаба, было предпринято трансляционное исследование. В эту часть работы были включены образцы опухоли от 1121 больного, принимавшего участие в проспективной части работы. Опухолевый материал подвергался иммуногистохимической окраске антителами против EGFR. В результате было показано, что комбинированное лечение цитостатической схемой и моноклональным антителом позволяет получить более значимый результат у больных, чьи опухоли обладают повышенной экспрессией EGFR. Так, для последних медиана общей выживаемости при использовании цетуксимаба достигла 12 месяцев, а без него составляла 9,6 месяцев [34]. Эти результаты имеют еще большее значение, если принимать во внимание тот факт, что при низкой экспрессии EGFR медиана общей выживаемости больных не различалась. Несмотря на необходимость проспективного подтверждения предиктивной клинической значимости гиперэкспрессии EGFR для ответа на терапию цетуксимабом, полученные данные являются важной предпосылкой для выделения группы пациентов, потенциально чувствительных к терапии моноклональным антителом против EGFR.

При рассмотрении интересных данных, полученных в течение прошлого года, отдельного внимания заслуживают продолжающиеся успехи низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназы EGFR у больных НМРЛ носителей активирующих мутаций. Так, в прошлом году были получены окончательные результаты двух крупных рандомизированных исследований таргетных ингибиторов EGFR – эрлотиниба и gefитиниба на азиатской популяции [1, 4]. Как и ожидалось, у большинства из носителей активирующих мутаций с морфологической точки зрения опухоли были представлены аденокарциномами, а сами больные либо никогда не курили, либо являлись «легкими» курильщиками. Интересно, что, несмотря на драматические различия в частоте объективных ответов (gefитиниб 73,7% против 30,7% для паклитаксела/кар-

боплатина) и времени до прогрессирования опухоли (10,8 месяцев для gefитиниба против 5,4 месяцев для химиотерапии), при анализе общей выживаемости больных статистически значимых результатов выявлено не было. Авторы работы связывают этот факт с тем, что значительное число пациентов, включенных в группу с цитостатической терапией, после прогрессирования болезни получали gefитиниб, что и отразилось на увеличении общей выживаемости. Тем не менее, значение медианы общей выживаемости в 30,5 месяцев для gefитиниба в первой линии, равно как и 23,6 месяцев для химиотерапии в аналогичном режиме, представляется значительным достижением в лечении такого агрессивного заболевания, как НМРЛ. Кроме того, по результатам анализа исследования OPTIMAL, применение эрлотиниба не только приводит к значительному увеличению частоты объективных ответов (83% против 36% для химиотерапии) и невиданому ранее при НМРЛ времени до прогрессирования опухоли 13,7 месяцев, но и к статистически значимому улучшению качества жизни у всех пациентов НМРЛ, получавших исследуемый препарат.

Все описанные выше достижения, полученные при применении таргетных низкомолекулярных ингибиторов EGFR, подтверждают адекватность решения ASCO о внедрении теста на наличие активирующих мутаций EGFR для всех пациентов с аденокарциномой легкого независимо от степени ее дифференцировки, а также с опухолями неопределенной морфологической природы [18].

Рассматривая выдающиеся результаты лечения отобранных на основании наличия специфических для каждого класса таргетных препаратов пациентов, нельзя не упомянуть данные, полученные при клиническом изучении, относительно нового препарата кризотиниб (PF-02341066) [19]. Так, уже с ранних этапов исследования, а именно с первой фазы, препарат использовался только у больных с подтвержденной по реакции флуоресцентной *in situ* гибридизации транслокацией EML4-ALK, приводящей к формированию патологически активного сигнального белка [10]. Эти попытки ранней индивидуализации лечения привели к выдающимся результатам у больных, получавших ранее несколько линий лекарственной терапии. Так, медиана времени до прогрессирования опухоли составила 9,6 месяца, а частота объективных ответов – 56% [19]. В связи с низкой частотой описанной транслокации в популяции пациентов НМРЛ (не более 7%) проведение рандомизированного сравнения представляется крайне затруднительным, тем не менее, проведенный в прошлом году анализ результатов исследования 2-й фазы и их сравнение с ретроспективно отобранными ALK+ пациентами показали значительное преимущество во всех основных показателях при использовании кризотиниба [20]. Медиана времени до прогрессирования опухоли на момент анализа на фоне лечения кризотинибом во 2-й и 3-й линиях лечения не была достигнута, 1-годичная общая выживаемость составила 71%, а 2-летняя – 61%, в то время как медиана выживаемости

ALK+ пациентов, не получавших таргетный ингибитором ALK, не превышала 6 месяцев. В настоящее время проводится рандомизированное исследование 3-й фазы, в котором в одной группе больные во 2-й линии получают кризотиниб, а в другой стандартную цитостатическую терапию пеметрексет или доцетаксел и аналогичное исследование для больных, не получавших ранее лечения, в котором в качестве группы сравнения использованы комбинации на основе цисплатина. В связи с необычно высокой эффективностью направленного блокирования EML4-ALK с помощью кризотиниба, с высокой вероятностью этот препарат будет одобрен для применения в 2012 году.

Поддерживающая терапия

Термин «поддерживающая терапия» все больше и больше входит в обиход онкологов. Так, сначала пеметрексет был одобрен для применения в поддерживающем режим у больных со стабилизацией заболевания или регрессом опухоли на фоне первой линии терапии. В рандомизированном исследовании, послужившем основой для регистрации этого показателя, было выявлено увеличение времени до прогрессирования опухоли с 2,6 месяца для группы плацебо до 4,3 месяцев для группы с поддерживающим режимом, а общей выживаемости с 10,6 месяца для группы плацебо до 13,4 месяцев для поддерживающего лечения пеметрексетом [8]. Несмотря на довольно оптимистические результаты, данное исследование не было воспринято однозначно. Так, с точки зрения критики этой работы, высказывалось, например, то, что в контрольной группе далеко не все больные смогли получить пеметрексет. Тем не менее, в прошлом году были представлены результаты нового двойного слепого рандомизированного исследования PARAMOUNT [21]. В данной работе больные без признаков прогрессирования болезни после 4-х циклов первой линии терапии по схеме пеметрексет/цисплатин рандомизировались в группу с поддерживающим введением пеметрексета (500 мг/м² каждые 3 недели) и группу плацебо. На фоне довольно умеренной токсичности – клинически значимые осложнения 3 и 4 степени у 9,2% больных в экспериментальной группе – использование препарата в поддерживающем режиме приводило к увеличению общей выживаемости относительно группы плацебо с 2,6 до 3,9 месяца.

Другим направлением в поддерживающей терапии является использование таргетных препаратов у больных со стабилизацией или регрессом опухоли после 4-х циклов первой линии терапии. Первой работой, показавшей перспективность этого подхода, было исследование SATURN [5]. В этом исследовании после окончания терапии цитостатиками больные рандомизировались в группу с поддерживающей терапией эрлотинибом и группу плацебо. В результате было показано увеличение времени до прогрессирования опухоли с 11,1 недели до 12,3 недель, что являлось статистически значимым результатом. В прошлом году были получены результаты другого исследования с аналогичным подходом, но с другим пре-

паратом из группы таргетных низкомолекулярных ингибиторов EGFR – гефитинибом. Как и в предыдущей работе, в экспериментальной группе наблюдалось увеличение времени до прогрессирования опухоли с 2,6 месяца до 4,8 месяца, но, в отличие от исследования с эрлотинибом, статистически значимого увеличения общей выживаемости получено не было.

Таким образом, на настоящий момент можно считать доказанной целесообразность проведения поддерживающего лечения у больных НМРЛ с клиническим ответом на фоне первой линии терапии цитостатическими препаратами.

Вопрос целесообразности определения молекулярных маркеров в опухоли получил дальнейшее развитие и при исследовании второй линии лечения. Так, эффективность моноклонального антитела против гепатоцеллюлярного фактора роста (MET-MAb) в комбинации с эрлотинибом была исследована у больных всеми гистологическими формами НМРЛ с прогрессированием процесса после 1-й или 2-х линий предшествовавшего лечения [11]. Сравнительной группой в данной работе была терапия эрлотиниб + плацебо. Полученные результаты представляются крайне интересными, так как подтверждают общую гипотезу о целесообразности подбора направленной терапии на основании молекулярных особенностей опухоли. Статистически значимые различия при применении MET-MAb были получены в группе с гиперэкспрессией гепатоцеллюлярного фактора роста. Так, время до прогрессирования опухоли в экспериментальной группе составило 12,4 недели, а в контрольной – 6,4 недели; общая выживаемость больных была также выше при использовании моноклонального антитела 12,6 месяцев против 3,8 месяцев. Данные преимущества не распространялись на группу с низкой экспрессией маркера. Важно отметить, что гиперэкспрессия HGF встречается более чем у половины больных НМРЛ и является негативным прогностическим маркером [43].

Мелколлекточный рак легкого

Мелколлекточный рак легкого является вторым по частоте среди опухолей грудной клетки после НМРЛ и составляет 13% [35]. К сожалению, до настоящего времени общая выживаемость пациентов с этим видом опухолей остается крайне неудовлетворительной [42]. Так, наиболее эффективной терапией для больных является комбинация этопозиды и производных платины: карбоплатина или цисплатина [40]. Многочисленные исследования 2-й фазы, демонстрировавшие более высокую частоту объективных ответов тех или иных комбинаций цитостатических препаратов, тем не менее, не получили дальнейшего подтверждения в более крупных работах [35].

Несмотря на отсутствие оптимистических данных, изучение комбинаций препаратов в первой линии продолжается. Так, были представлены данные об использовании обатоклакса – ингибитора BCL-2, в комбинации с этопозидом/цисплатином у больных, не получавших ра-

нее лечения [3]. Среди больных с PS 0-1 было выявлено увеличение медианы общей выживаемости для группы с экспериментальным препаратом (11,9 месяцев против 10,1 месяца). На основании этих результатов планируется продолжить изучение таргетного ингибитора BCL-2 у больных с распространенным мелкоклеточным раком легкого в исследовании 3-й фазы.

Среди новых работ, приведших к улучшению результатов лечения у больных резистентных к стандартной терапии 1-й линии, можно отметить сравнение амрубицина – антрациклинового антибиотика 3-го поколения и активного ингибитора топоизомеразы II, со стандартной терапией топотеканом [36]. Частота объективных ответов в группе антрациклинового антибиотика была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (31% против 17%), тем не менее, медиана времени до прогрессирования опухоли, равно как и общей выживаемости, не различалась.

К сожалению, в настоящее время, несмотря на многочисленные предклинические работы, направленные на изучение патогенеза мелкоклеточного рака легкого на молекулярном уровне, истинных мишеней для последующего клинического изучения не выявлено [42].

В заключение краткого обзора важнейших достижений в лекарственном лечении опухолей легкого необходимо отметить, что инициированные относительно недавно крупные работы, посвященные изучению молекулярно-генетических особенностей НМРЛ, по-видимому, приведут в уже недалеком будущем к выделению новых подтипов этого заболевания. Дальнейшее разделение гистологических форм этой болезни на основании наличия тех или иных молекулярных мишеней позволит наиболее целесообразно использовать уже имеющийся и постоянно расширяющийся арсенал противоопухолевых препаратов направленного действия.

Список литературы

1. A. Inoue, K. Kobayashi, M. Maemondo, S. Sugawara, S. Oizumi, H. Isobe, A. Gemma, Y. Saijo, H. Yoshizawa, S. Morita, K. Hagiwara, T. Nukiwa. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations // 2011. – ASCO Annual Meeting. J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr 7519).
2. Brose Ms., Volpe P., Feldman M. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – P.6997-7000.
3. C. J. Langer I. Albert, P. Kovacs, L. J. Blakely, G. Pajkos, P. Petrov, A. Somfay, A. Szczesna, P. Zatloukal, A. Kazarnowicz, M. M. Moezi, M. T. Schreeder, J. Schnyder, M. S. Berger. A randomized phase II study of carboplatin (C) and etoposide (E) with or without pan-BCL-2 antagonist obatocax (Ob) in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). // ASCO Annual Meeting J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr 7001).
4. C. Zhou, Y. L. Wu, G. Chen, J. F. Feng, X. Liu, C. Wang, S. Zhang, J. Wang, S. Zhou, S. Ren, S. Lu, L. Zhang. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // 2011. – ASCO Annual Meeting.
5. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. – 2010. – Vol.11. – P.521-529.
6. Ching Lm., Cao Z., Kieda C. et al. Induction of endothelial cell apoptosis by the antivascular agent 5,6-Dimethylxanthenone-4-acetic acid. // Brit. J. Cancer. – 2002. – Vol.86. – P.1937-1942.
7. Chitale D., Gong Y., Taylor Bs et al. An integrated genomic analysis of lung cancer reveals loss of DUSP4 in EGFR-mutant tumors // Oncogene. – 2009.
8. Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. // Lancet. – 2009. – Vol.374. – P.1432-1440.
9. Crino L., Weder W., Van Meerbeeck J. et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2010. – Vol.21, Suppl.5. – P.103-115.
10. Crystal As. Shaw At. New targets in advanced NSCLC: EML4-ALK // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol.9. – P.207-214.
11. D. R. Spigel T. J. Ervin, R. Ramlau, D. B. Daniel, J. H. Goldschmidt, G. R. Blumenschein, M. J. Krzakowski, G. Robinet, C. Clement-Duchene, F. Barlesi, R. Govindan, T. Patel, S. V. Orlov, M. S. Wörthheim, J. Zha, A. Pandita, W. Yu, R. L. Yauch, P. H. Pate. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMAB or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC // 2011 ASCO Annual Meeting J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr. 7505).
12. D'Addario G., Frub M., Reck M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21, Suppl.5. – P.116-119.
13. Hirsh V. Systemic therapies in metastatic non-small-cell lung cancer with emphasis on targeted therapies: the rational approach // Curr. Oncol. – 2010. – Vol.17. – P.13-23.
14. Hirsh V., Paz-Ares L., Boyer M. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin with or without PF-3512676 (Toll-like receptor 9 agonist) as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.2667-2674.

15. *Holtick U., Scheulen Me., Von Bergwelt-Baildon M.S. et al.* Toll-like receptor 9 agonists as cancer therapeutics // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2011. – Vol.20. – P.361-372.
16. *Imianitov En.* [Molecular diagnosis in oncology] // *Mol. Biol. (Mosk).* – 2008. – Vol.42. – P.772-785.
17. *Jemal A., Siegel R., Xu J. et al.* Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer. J. Clin.* – 2010. – Vol.60. – P.277-300.
18. *Keedy V.L., Temin S., Somerfield Mr. et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.2121-2127.
19. *Kwak El., Bang Yj., Camidge Dr. et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – P.1693-1703.
20. *L. Crimm D. Kim, G.J. Riely, P.A. Janne, F.H. Blackhall, D. R. Camidge, V. Hirsh, T. Mok, B.J. Solomon, K. Park, S. M. Gadgeel, R. Martins, J. Han, T. M. De Pas, A. Bottomley, A. Polli, J. Petersen, V. R. Tassell, A. T. Shaw.* Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 // *ASCO Annual Meeting J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr 7514).
21. *L. G. Paz-Ares F. De Marinis, M. Dediu, M. Thomas, J. Pujol, P. Bidoli, O. Molinier, T. P. Saboo, E. Laack, M. Reck, J. Corral, S. A. Melemed, W. J. John, N. Chouaki, A. Zimmerman, C. M. Visseren Grul, C. Gridelli.* PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). // *2011 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr CRA7510).*
22. *Lynch Tj., Bell Dw., Sordella R. et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2129-2139.
23. *M. G. Kris B. E. Johnson, D. J. Kwiatkowski, A. J. Iafrate, I. I. Wistuba, S. L. Aronson, J. A. Engelman, Y. Shyr, F. R. Khuri, C. M. Rudin, E. B. Garon, W. Pao, J. H. Schiller, E. B. Haura, K. Shirai, G. Giaccone, L. D. Berry, K. Kugler, J. D. Minna, P.* Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). // *2011 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr CRA7506).*
24. *M. Kreuter J. F. Vansteenkiste, J. R. Fischer, W. E. E. Eberhardt, H. Zabeck, J. Kollmeier, M. H. Serke, N. Frickhofen, M. Reck, W. Engel-Riedel, S. Neumann, M. Thomeer, C. Schumann, P. Deleyn, T. Graeter, G. Stamatis, I. Zuna, F. Griesinger, M. Thomas.* Randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed (CPx) versus cisplatin and vinorelbine (CVb): TREAT // *ASCO Annual Meeting J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr 7002).
25. *Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.362. – P.2380-2388.
26. *Manegold C., Gravenor D., Woytowitz D. et al.* Randomized phase II trial of a toll-like receptor 9 agonist oligodeoxynucleotide, PF-3512676, in combination with first-line taxane plus platinum chemotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.3979-3986.
27. *Mckeage Mj., Von Pawel J., Reck M et al.* Randomised phase II study of ASA404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer // *Brit. J. Cancer.* – 2008. – Vol.99. – P.2006-2012.
28. *Mok Ts., Wu Yl., Thongprasert S. et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. – P.947-957.
29. *Molina Jr., Yang P., Cassivi Sd. et al.* Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship // *Mayo Clin Proc.* – 2008. – Vol.83. – P.584-594.
30. *P. Lara J. Douillard, K. Nakagawa, J. Von Pawel, M. J. Mckeage, I. Albert, G. Losonczy, M. Reck, D. S. Heo, X. Fan, A. Fandi, G. Scagliotti.* Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin/paclitaxel (CP) with or without the vascular-disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *ASCO Annual Meeting J. Clin Oncol.* – 2011. – Vol.29. (suppl; abstr. 7502).
31. *Paez Jg., Janne Pa., Lee Jc et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science.* – 2004. – Vol.304. – P. 1497-1500.
32. *Pao W., Müller V., Zakowski M. et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol.101. – P.13306-13311.
33. *Pirker R., Pereira Jr., Szczesna A. et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* – 2009. – Vol.373. – P.1525-1531.
34. *Pirker R., Pereira Jr., Von Pawel J. et al.* EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study // *Lancet. Oncol.* – 2012. – Vol.13. – P.33-42.
35. *Planchard D. Le Pechoux C.* Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment // *Europ. J. Cancer.* – 2011. – Vol.47, Suppl.3. – P.272-283.
36. *R. Jotte J. Von Pawel, D. R. Spigel, M. A. Socinski, M. O'Brien, E. H. Paschold, J. Mezger, M. Steins, L. Bosquie, J. A. Bubis, K. Nackaerts, J. M. Trigo Perez, P. R. Clingan, W. Schuette, P. Lorigan, M. Reck, M. Domine, F. A. Shepherd, R. McNally, M. F.* Randomized

phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC) // ASCO Annual Meeting J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr 7000).

37. *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.

38. *Sandler A, Gray R, Perry Mc. et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355. – P.2542-2550.

39. *Senan S, Postmus Pe.* Reflections on the 14th World Conference on Lung Cancer: A European Perspective. // *Oncologist.* – 2012.

40. *Sorensen M, Pijls-Jobannesma M, Felip E.* Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21, Suppl. 5. – P.v120-125.

41. *Spiro Sg, Silvestri Ga.* One hundred years of lung cancer // *Amer. J. Respir Crit. Care Med.* – 2005. – Vol.172. – P.523-529.

42. *Subramanian J, Waqar Sn, Morgensztern D. et al.* Recent advances in lung cancer: summary of presentations from the 47 th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011 // *J. Thorac Oncol.* – 2012. – Vol.7. – P.260-265.

43. *Toschi L, Cappuzzo F.* Clinical implications of MET gene copy number in lung cancer // *Future Oncol.* – 2010. – Vol.6. – P.239-247.

44. *Chustecka Z.* Mutation-Specific Therapy in Lung Cancer: This is the Future, retrieved 20/01/2012 <<http://www.medscape.com/viewarticle/744002>>.