

РОИЦ
им. Н.Н.Блохина,
г. Москва

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В БИОЛОГИИ, СКРИНИНГЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

Рак легкого ежегодно является причиной смерти более 1300000 человек во всем мире, занимая в большинстве развитых стран ведущее место среди причин смерти от злокачественных новообразований и опережая по этому показателю рак молочной железы и рак толстой кишки вместе взятые

Е.В. Артамонова

Рак легкого ежегодно является причиной смерти более 1.300.000 человек во всем мире, занимая в большинстве развитых стран ведущее место среди причин смерти от злокачественных новообразований и опережая по этому показателю рак молочной железы и рак толстой кишки вместе взятые [2]. Подавляющее большинство (более 80%) случаев рака легкого по гистологическому типу принадлежит к немелкоклеточному раку (НМРЛ), однако эта группа весьма разнородна и включает различные по своим молекулярно-биологическим особенностям и клиническому течению формы заболевания, что нашло отражение в данных современных исследований.

1. Скрининг рака легкого

Многочисленные попытки использовать для скрининга рака легкого рентгенографию грудной клетки и цитологическое исследование мокроты не привели к успеху, так как не решали основной задачи любой скрининговой программы – не снижали смертность от данного заболевания. И вот, наконец в 2010 г. были доложены результаты успешного исследования Национального Института Рака США по применению низкодозной спиральной компьютерной томографии для скрининга рака легкого. В программу NLST (National Lung Cancer Trial), стартовавшую в 2002 г., было включено 53454 курильщика (настоящих или бросивших курить в течение 15 лет до рандомизации) в возрасте от 55 до 74 лет, рандомизированных на 2 группы: низкодозной спиральной компьютерной томографии (нСКТ) и рентгенографии грудной клетки. Каждому участнику проводили 3 ежегодных скрининговых обследования и затем наблюдали в течение 5 лет. В первой группе выполнено 75136 нСКТ, позитивными оказались 24,2% (18149), из них в 3,6% (649) случаев выявлен рак легкого. Во второй группе выполнено 73499 рентгенографий, положительными оказались 6,9% (5044), рак легкого обнаружен в 5,5% (279) случаев. При дальнейшем наблюдении зарегистрировано 354 и 442 смерти, вызванных раком легкого, а смертность от этого заболевания, выявление которой было первичной целью исследования, составила 245,7 и 308,3 на 100 тыс. человек в год в первой и второй группах соответственно. **Таким образом, анализ результатов исследования выявил снижение смертности от рака легкого в группе низкодозной спиральной компьютерной томографии на 20% по сравнению с рентгенографией грудной клетки.** Дополнительный анализ, касающийся смертности по любой причине, также обнаружил ее снижение в группе нСКТ на 6,9% [1]. Необходимо отметить, что эти результаты получены в группе курильщиков и могут не воспроизводиться в общей популяции.

2. Потенциально резектабельный НМРЛ – диагностика, локорегионарное лечение, нео- и адьювантная терапия

2.1. Уменьшение объема операции при Ia стадии

Лобэктомия продолжает оставаться стандартом хирургического лечения I стадии НМРЛ, однако успехи мультиспиральной компьютерной томографии привели к тому, что определенное число опухолей выявляется на самом раннем этапе развития заболевания. Кроме того, часть больных, особенно пожилого возраста, имеют противопоказания к стандартному объему хирургического лечения, по-

этому вопросы, связанные с возможностью выполнения видеоассистированных вмешательств меньшего объема, широко рассматриваются в специальной литературе. Okami J. et al. [32] сообщили о результатах лечения 764 больных НМРЛ с Ia стадией заболевания, разделенных на 2 возрастные подгруппы: до 75 лет (n=631) и ≥75 лет (n=133). У более «молодых» пациентов выполнение сублобарных резекций в сравнении с лобэктомией достоверно ухудшало показатели 5-летней общей выживаемости (64,0% и 90,9% соответственно, $p < 0,0001$) в отличие от больных старшего возраста (67,6% и 74,3%, $p = 0,92$), для которых операции меньшего объема признаны приемлемыми. Кроме того, данные представленных ранее нерандомизированных ретроспективных исследований, посвященных сравнению ограниченных резекций и лобэктомий при раннем НМРЛ, были обсуждены на заседании ASCO-2010 [18]. Показано, что для всей I стадии (без учета размера первичной опухоли и технических особенностей самой операции) сублобарные резекции уступают лобэктомии по отдаленным результатам. Однако большая часть пациентов в этих исследованиях имела опухоли размером от 2 до 3 см, что соответствует T1b стадии по новой классификации, принятой в 2009 г. При выделении подгруппы опухолей менее 2 см в диаметре (T1a по новой классификации) результаты операций меньшего объема и лобэктомий существенно не различаются. Важным фактором является соблюдение минимального (не менее 2 см) расстояния от края резекции до самой опухоли. Кроме того, высокий уровень рецидивов связан с техническими особенностями самих сохраненных операций, особенно с выполнением клиновидных резекций, после которых также регистрируется достоверно более высокий процент рецидива заболевания. Одним из лечебных подходов в данной ситуации может стать лимфодиссекция одним блоком с анатомической сегментэктомией, обеспечивающая сравнимые с лобэктомией и превосходящие клиновидную резекцию отдаленные результаты [30]. Проводимое в настоящее время рандомизированное исследование III фазы Cancer and Lymphoma Group B (140503) призвано оценить роль сублобарных резекций при опухолях менее 2 см. В проспективном исследовании III фазы ACOSOG (Z4032) изучается адьювантная брахитерапия I_{125} после сублобарных резекций по поводу Ia стадии НМРЛ.

2.2. Сравнение видеоассистированной (n=66) и стандартной (n=686) лобэктомии

Сравнение видеоассистированной (n=66) и стандартной (n=686) лобэктомии проведено в рандомизированном исследовании American College of Surgeons Oncology Group Z0030 [42]. Показаны преимущества видео-ассистированной процедуры в отношении продолжительности операции (117,5 мин. vs 171,5 мин., $p < 0,001$), необходимости выполнения после операции бронхоскопий, вызванных ателектазом (0% vs 6%, $p = 0,035$), частоты длительного (более 7 дней) стояния дренажей (1,5% vs 10,8%) и продолжительности пребывания в стационаре (5 дней

vs 7 дней, $p < 0,001$) при одинаковой летальности (0% vs 1,6%, $p = 1,0$) и сопоставимом числе удаленных лимфоузлов (15 vs 19, $p = 0,147$). **Данные о большей безопасности видеоассистированной лобэктомии требуют подтверждения онкологической эквивалентности отдаленных результатов, которые будут представлены позднее.**

2.3. Оценка состояния медиастинальных лимфоузлов с помощью эндосонографии

По результатам КТ или ПЭТ отбирали пациентов с потенциально резектабельным НМРЛ и подозрением на метастатическое поражение лимфоузлов средостения и рандомизировали их на две группы [52]. В первой (n=123) выполняли эндосонографию (комбинированное трансэзофагеальное и эндобронхиальное ультразвуковое исследование) с последующим хирургическим стадированием (медиастиноскопия, медиастиномия или торакоскопия), во второй (n=118) – только хирургическое стадирование. Частота выявления метастазов в лимфоузлы средостения составила 50% vs 35% ($p = 0,019$), чувствительность – 94% vs 80% ($p = 0,042$), эксплоративная торакотомия выполнена у 7% и 18% пациентов соответственно ($p = 0,009$). **Таким образом, выполнение эндосонографии при потенциально резектабельном НМРЛ достоверно улучшает выявление метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов и снижает частоту эксплоративных торакотомий.**

2.4. Неoadьювантная и адьювантная терапия

Отдаленные результаты французского рандомизированного исследования по оценке роли неoadьювантной химиотерапии (ХТ) при первично-операбельном НМРЛ представлены в 2010 г. [53]. 355 пациентов были рандомизированы на группу предоперационной ХТ (2 курса митомидин 6 мг/м^2 день 1, ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ 1-3 дни и цисплатин 30 мг/м^2 1-3 дни, больным с ответом дополнительно проводили 2 аналогичных послеоперационных курса) и группу только хирургического лечения. Медиана наблюдения составила 13,8 года, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) достигла 29,4% и 20,8% соответственно ($p = 0,12$ при однофакторном анализе). Многовариантный анализ показал, что ХТ являлась независимым фактором ($HR = 0,78$; 95% ДИ = 0,61-0,99; $p = 0,038$), который наряду с возрастом, индексами Т и N коррелировал с ОВ. **Авторы делают вывод о длительном выигрыше в общей выживаемости в результате проведения неoadьювантного лечения.**

Общее мнение об увеличении риска послеоперационных осложнений после индукционного лечения было опровергнуто Evans NR с соавт. [11]. **У больных с III стадией НМРЛ (n=397) различий в частоте осложнений, продолжительности пребывания в стационаре и смертности после пневмонэктомий и лобэктомий между группой предоперационного лечения (51,1%, n=203) и без него не выявлено.**

В рандомизированных программах показано, что введение адъювантной платиносодержащей химиотерапии после операции улучшает результаты лечения Ib–IIIa стадий НМРЛ. Представленное в 2010 г. популяционное исследование [5] подтвердило эти данные: **увеличение пропорции пациентов, получающих адъювантную ХТ, с 7% в 2001–2003 гг. до 31% в 2004–2006 гг привело к росту 4-летней выживаемости с 52,5% до 56,1% ($p=0,007$).**

Известно, что использование платиновых производных сопряжено с определенной частотой нежелательных явлений, включая нефротоксичность. Это привело к попыткам применения лекарственных агентов с более благоприятным токсическим профилем в адъювантной стратегии. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценили ингибитор тирозинкиназы EGFR гефитиниб в адъювантной терапии НМРЛ Ib–IIIa стадии [13]. В исследование включено 503 пациента, которые были рандомизированы на гефитиниб 250 мг в день или плацебо в течение 2 лет (медиана наблюдения 4,7 года). Кроме стандартных факторов, у 350 и 348 больных 1-й и 2-й групп оценили влияние мутаций KRAS и полисомии или амплификации EGFR на результаты лечения. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе гефитиниба составила 4,2 года; в группе плацебо не достигнута (HR=1.22 [95% ДИ 0.93–1.61], $p=0,15$), медиана общей выживаемости для гефитиниба – 5,1 года, для плацебо также не достигнута (HR=1.24 [95% ДИ 0.94–1.64], $p=0,14$). При многофакторном анализе гефитиниб ассоциировался с ухудшением БРВ при опухолях более 4 см ($p<0.0001$) и улучшением общей выживаемости у никогда не куривших больных ($p=0,02$). KRAS и EGFR не имели прогностического значения и не предсказывали какой-либо выигрыш от терапии. **Таким образом, адъювантное применение гефитиниба не улучшает результаты лечения первично-операбельного НМРЛ во всей популяции.**

Предварительные сведения о том, что прием селена может предотвратить развитие злокачественных новообразований, послужили основой для исследования роли длительного (в течение 48 мес.) назначения Se больным с I стадией НМРЛ. В исследование включались пациенты с послеоперационным сроком 6–36 месяцев, проводилась рандомизация в отношении 2:1 на селен 200 мкг/день и плацебо, оценивалась частота развития другой первичной опухоли, процент рецидивов и токсичность [23]. **Показано, что прием селена был безопасен, но не имел преимуществ перед плацебо.**

3. Молекулярно-биологические исследования и таргетная терапия НМРЛ

(необходимо отметить, что достижения в области биологии рака сегодня неотделимы от клинических исследований, поэтому рассматриваются нами в одном разделе)

В последнее десятилетие молекулярно-нацеленная, или таргетная, терапия заняла доминирующее место

в научных исследованиях в области онкологии, включая НМРЛ. Тысячи новых препаратов ежегодно изучаются в сотнях доклинических и клинических программ, и сегодня настал момент для «ревизии» пройденного пути и переоценки определенных терминов и положений. С одной стороны, Оксфордский словарь английского языка определяет слово «мишень» («target») как «...человека, предмет или место, выбранное в качестве цели для атаки», и с этих позиций при лечении опухолей любые молекулы, имеющие конкретную точку приложения в злокачественной клетке и влияющие на клеточный рост, могут считаться таргетными. С другой стороны, клиницисты изначально вкладывали в термин «таргетная терапия» несколько иной смысл и считали, что для любого таргетного агента можно будет определить мишень на опухолевых клетках конкретного больного, и наличие или отсутствие такой мишени будет четко коррелировать с клинической эффективностью, что оказалось не совсем верным. Большинство таргетных препаратов, применяемых в том числе при местнораспространенном и метастатическом НМРЛ (в частности, цетуксимаб – моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену EGFR, бевацизумаб – МКА к VEGF), зарегистрированы на основании результатов больших рандомизированных клинических исследований III фазы, продемонстрировавших достоверное увеличение частоты объективного ответа или показателей выживаемости при добавлении к химиотерапии в сравнении с одной химиотерапией. При этом до сих пор не найдены какие-либо биомаркеры, которые могли бы предсказать выигрыш от таких препаратов [47], и неизвестно, имеют ли все (или большинство) пациентов относительно небольшую пользу, или какая-то незначительная часть больных демонстрирует существенный эффект, но он «растворяется» в общей группе, так как мы еще не научились их выявлять. Так, несмотря на то, что цетуксимаб представляет собой МКА к EGFR, его эффективность при НМРЛ не коррелирует ни с определяемой иммуногистохимически экспрессией EGFR, ни с числом копий гена EGFR (FISH-реакция) или с наличием мутаций гена EGFR, ни со статусом мутации KRAS или экспрессией PTEN [31]. Для такого рода ситуаций даже появился термин «полу-мишень», и с этих позиций лишь небольшое число новых молекул можно назвать истинно таргетными.

До последнего времени полноправными таргетными препаратами при НМРЛ могли считаться только ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб и эрлотиниб [28], которые оказались высокоэффективны у больных с мутациями в тирозинкиназном домене гена EGFR. При наличии мутаций в 19-м и 21-м кодонах 7-й хромосомы гефитиниб продемонстрировал исключительные результаты в сравнении со стандартной химиотерапией: объективный ответ опухоли зарегистрирован в 71,1% vs 47,2% соответственно [29]. Несмотря на то, что опубликованный в 2010 г. метаанализ не выявил преимуществ гефитиниба в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных с мутациями EGFR [21],

высокая непосредственная эффективность препарата в этой подгруппе была подтверждена (OR=2,81; 95% ДИ 1,71-4,62; $p < 0,0001$), и ингибиторы тирозинкиназ считаются вариантом выбора при НМРЛ с мутацией EGFR. Мутации выявляются при молекулярно-генетическом исследовании образцов опухоли, общая их частота во всей популяции не превышает 10%, но их доля значительно выше в определенных подгруппах (женщины, никогда не курившие, азиаты, аденокарциномы) [36]. **В 2010 году представлены результаты II фазы клинических испытаний нового таргетного препарата – ингибитора ALK кризотиниба (crizotinib или PF-02341066), продемонстрировавшего не менее впечатляющие результаты при ALK-позитивном НМРЛ.**

3.1. Кризотиниб – ингибитор ALK

ALK, или киназа анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase), недавно идентифицирована в качестве новой терапевтической мишени при раке. EML4-ALK fusion ген лоцируется во 2-й хромосоме и представляет собой фрагменты гена EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), транслоцированные в результате хромосомной инверсии inv(2)(p21; p23) к участку гена ALK, кодирующему тирозинкиназный домен. Повреждения и изменения гена ALK, впервые обнаруженные при крупноклеточной анапластической лимфоме, были также выявлены в качестве важного фактора и при других злокачественных новообразованиях, включая НМРЛ, нейробластому и некоторые саркомы [57].

Несмотря на то, что лишь 3-5% случаев немелкоклеточного рака легкого являются ALK-позитивными, активация ALK для этой группы играет ключевую роль в онкогенезе и развитии опухоли [20, 45, 56]. Показано, что ALK-позитивный НМРЛ – это, как правило, аденокарциномы (88%), случаи с незначительной историей курения (74% пациентов никогда не курили) и с отсутствием других мутаций, включая EGFR и KRAS [25, 54]. Получены данные, свидетельствующие об отсутствии различий в частоте ALK-позитивных форм при ранних и распространенных стадиях заболевания, их резистентности к ингибиторам тирозинкиназ и высокой чувствительности к платиновым дублетам, которые могут быть вариантом выбора для пациентов [24]. Транслокация EML4-ALK имеет благоприятное прогностическое значение: при ее наличии однолетняя ОВ составила 82%, что соответствовало общей выживаемости пациентов с мутациями EGFR (81%, $p=0,79$) и было достоверно больше, чем у больных без обеих мутаций, то есть при «диком» типе ALK4-EML и EGFR (66%, $p < 0,001$) [44].

Кризотиниб является первым представителем нового класса ингибиторов ALK и, кроме того, ингибирует c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor, рецептор фактора роста гепатоцитов HGF), то есть является мультитаргетным агентом. В представленное на ASCO-2010 исследование кризотиниба по II фазе [3] было включено 76 пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, которые ранее полу-

чили от 0 до 7 линий химиотерапии (медиана 3, допускалась также история лечения метастазов в головной мозг). Определение статуса ALK осуществлялось на основании FISH-реакции. Оценено 50 больных. **Эффективность кризотиниба достигла 64%, контроль роста опухоли составил 90%, без прогрессии к 6 месяцам терапии наблюдалось 72% пациентов.**

Основные виды токсичности – тошнота (55%) и рвота (39%). Таким образом, первый пероральный ингибитор ALK продемонстрировал чрезвычайно многообещающие результаты у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы.

3.2. Афатиниб – ингибитор тирозинкиназ EGFR и HER2

Новый двойной ингибитор тирозинкиназ рецепторов семейства HER (HER1 или EGFR и HER2) афатиниб сравнили с наилучшей поддерживающей терапией (BSC) в рандомизированном исследовании IIb/III фазы LUX-Lung при химиорезистентном распространенном НМРЛ [27]. 585 пациентов, прошедших интенсивное лечение, с прогрессированием после 1-2 линий химиотерапии и ингибиторов тирозинкиназ EGFR первого поколения (гефитиниб или эрлотиниб) получали наилучшую поддерживающую терапию + афатиниб или плацебо. Обе группы были сбалансированы по полу, возрасту, расовой принадлежности, общему состоянию, длительности и эффективности предшествующей терапии гефитинибом или эрлотинибом. Афатиниб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования болезни (3,3 мес. vs 1,1 мес., $p < 0,0001$) и эффективность лечения (58% vs 18%, $p < 0,0001$), однако различий в общей выживаемости не отмечено (10,8 мес. vs 11,9 мес., HR=1,08; 95% ДИ 0,86-1,35; $p=0,74$). Это может объясняться большей долей пациентов группы контроля (79%), которые получали специфическое лечение после прогрессирования болезни и выхода из протокола. При использовании препарата в 1 и 2-й линиях терапии в рамках исследования II фазы LUX-Lung 2 медиана выживаемости без прогрессирования у больных с мутациями EGFR, получавших афатиниб, достигла 14 мес., а медиана общей выживаемости – 2 лет [55].

3.3. Другие исследования в области биологии и таргетной терапии НМРЛ

Прогностическое и предиктивное значение мутации KRAS при раннем НМРЛ оценили по материалам рандомизированного исследования CALGB, целью которого было сравнение адьювантной терапии карбоплатином/паклитакселом (CP) и наблюдения у больных с IV стадией заболевания (основные результаты исследования представлены ранее). Дополнительно изучили образцы опухолей на наличие мутаций KRAS (12-й, 13-й и 61-й кодоны), которые были выявлены у 25% (35/139) больных группы CP и у 28% (36/128) больных группы наблюдения [6]. Показано, что мутантный тип KRAS был ассоцииро-

ван с аденокарциномами против неаденокарцином (41% vs 11%, $p < 0,0001$) и опухолями ≥ 4 см против < 4 см (32% и 18%, $p = 0,0144$). В подгруппе адьювантной ХТ у пациентов с опухолями ≥ 4 см 5-летняя общая выживаемость при «диком» типе KRAS была в 2 раза выше, чем при мутантном (73% и 38%, $HR = 2,3$; $p = 0,011$), тогда как в группе наблюдения эти показатели существенно не различались (66% и 61%, $HR = 1,4$; $p = 0,366$). **Таким образом, мутантный KRAS позволяет идентифицировать субпопуляцию больных (особенно с опухолями ≥ 4 см), которые имеют худший прогноз и меньшую эффективность адьювантной ХТ.**

Еще один шаг на пути к персонализации терапии метастатического НМРЛ был сделан в исследовании II фазы BATTLE (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination), результаты которого доложены на ежегодных съездах AACR и ASCO 2010 [19]. У 250 больных с леченым распространенным НМРЛ оценили эффективность 4 различных видов таргетной терапии в зависимости от 11 биомаркеров, отражающих вовлеченность 4 основных молекулярных путей. В биоптатах опухолей определяли мутацию генов EGFR, KRAS и BRAF (ПЦР-секвенирование), число копий EGFR и Cyclin D1 (FISH) и экспрессию шести протеинов методом иммуногистохимии (VEGF/R и рецепторы RXR/Cyclin D1). После анализа биомаркеров пациентов рандомизировали на 4 группы для проведения терапии сорафенибом (Нексавар), эрлотинибом (Тарсева), вандетанибом (Зактима) и эрлотинибом в комбинации с бексаротеном (Таргретин). В качестве суррогатного маркера эффективности использовали уровень контроля роста опухоли (КРО) через 8 недель терапии. В группе сорафениба КРО достигал 58% (57/98). При наличии мутации KRAS сорафениб оказался более эффективен, чем эрлотиниб (КРО 61% и 31% соответственно, $p = 0,06$), а при наличии мутации EGFR, напротив, наименее эффективен из всех видов лечения. Эффективность сорафениба была достоверно ниже у больных с мутантным типом EGFR по сравнению с «диким» типом (КРО 23% и 64%, $p = 0,012$) и у больных с амплификацией гена EGFR по сравнению с нормальным числом копий (КРО 27% vs 64%, $p = 0,048$). **Таким образом, пациенты с «диким» типом EGFR и мутацией KRAS могут быть хорошими кандидатами для терапии сорафенибом.**

В рандомизированном исследовании II фазы сравнили комбинацию эрлотиниба и сорафениба и один эрлотиниб (+плацебо) у больных с IIIb-IV стадией НМРЛ, прогрессирующих после 1-2 режимов ХТ [48]. Сорафениб не повышал эффективность лечения и выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) во всей группе, однако у пациентов с «диким» типом EGFR добавление сорафениба достоверно увеличивало ВБП и ОВ в сравнении с одним эрлотинибом (медиана ВБП – 3,25 мес. и 1,71 мес. соответственно, $p = 0,018$; медиана ОВ – 8,05 мес. и 4,48 мес., $p = 0,021$).

Завершая этот раздел необходимо отметить, что на сегодняшний день охарактеризованы генетические ва-

риации большого числа молекулярных мишеней НМРЛ, включая EGFR, KRAS, MET, EML4-ALK, Muc, Src, STAT3, LKB1 (серин/треонин киназа 11) и др.; выявлены существенные межрасовые различия в частоте мутаций; показано, что связанный с курением НМРЛ имеет принципиально иные характеристики (у курильщиков по сравнению с некурящими чаще выявляются мутации KRAS (20% – 101/495 и 9% – 5/54, $p = 0,047$) и реже – мутации EGFR (9% и 45%, $p < 0,0001$) [26], молекулярный профиль связанного с курением НМРЛ характеризуется активацией STAT3, TNF α и хромосомной нестабильностью, тогда как при не связанном с курением НМРЛ отмечается активация стволовых клеток и транскрипционного фактора E2F1 [50]. Но главным достижением стало подтверждение клинического значения таких исследований [35], и в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center проводится программа the Lung Cancer Mutation Analysis Project – LC-MAP, по которой у всех больных с аденокарциномами проспективно определяется статус EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PIC3CA, MEK1, AKT1 и EML4-ALK, причем пациентам с мутациями KRAS и диким типом EGFR ингибиторы тирозинкиназ EGFR не назначаются [24]. Дальнейшие усилия в этом направлении помогут вплотную подвести нас к персонализации терапии НМРЛ.

4. Химиотерапия распространенного/метастатического НМРЛ

4.1. Оптимальная последовательность химиотерапии

Предварительные данные о том, что эрлотиниб может быть хорошей альтернативой химиотерапевтическим дублетам, послужили основой для проведения международного многоцентрового исследования III фазы TORCH, в котором сравнили две последовательности первой-второй линий лечения: эрлотиниб, затем цисплатин/гемцитабин ($n = 380$) и цисплатин/гемцитабин, затем эрлотиниб ($n = 380$) [15]. При анализе всей популяции больных НМРЛ (без определения мутаций EGFR) показано ухудшение общей выживаемости в экспериментальной группе: медиана ОВ составила 10,8 мес. для последовательности ХТ → эрлотиниб и 7,7 мес. для последовательности эрлотиниб → ХТ ($HR = 1,4$; $p = 0,002$).

4.2. Поддерживающая терапия

Стандартом первой линии ХТ распространенного НМРЛ являются платино-содержащие дублеты, которые имеют определенное «плато» эффекта. У больных со стабилизацией рекомендовано проведение только четырех циклов ХТ, а у больных с ответом – шести циклов с последующим наблюдением и началом терапии 2-й линии после прогрессирования болезни [9, 16]. При такой тактике до половины пациентов никогда не начинают 2-ю линию ХТ из-за резкого ухудшения состояния, что требует изучения альтернативных лечебных подходов. Одним из них является поддерживающая терапия, при которой после 4-6 курсов 1-й линии продолжают монотерапию входящим в комбинацию неплатиновым препа-

ратом или переходят на новый препарат, причем «поддержка» продолжается до прогрессирования, после чего начинают вторую линию лечения. В ряде рандомизированных исследований III фазы пеметрексед, доцетаксел, бевацизумаб+эрлотиниб и эрлотиниб в монорежиме доказали преимущества «поддерживающей» стратегии, а результаты этих и новых исследований широко обсуждались на ASCO и ESMO 2010 и в специальной литературе [12, 49].

В исследовании IFCT-GFPC 0502 [37] больным с распространенным НМРЛ проводили 4 курса ХТ цисплатин + гемцитабин (n=834) и в случае ответа или стабилизации рандомизировали на поддерживающую терапию эрлотинибом (n=155), гемцитабином (n=154) или наблюдением (n=155) до прогрессирования, после которого во второй линии назначали пеметрексед. Отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования в группе поддерживающей терапии гемцитабином (медиана 3,7 мес., HR=0,51; p<0,0001) и эрлотинибом (медиана 2,8 мес., HR=0,83; p=0,002) по сравнению с наблюдением (медиана 2,1 мес.), однако различия в общей выживаемости были недостоверными. В другом исследовании применение поддерживающей терапии гемцитабином после индукционного лечения комбинацией гемцитабина и карбоплатина не улучшало показатели выживаемости по сравнению с наилучшей симптоматической терапией [4].

В большое исследование III фазы SATURN [7] было включено 1949 больных с IIIВ/IV стадией НМРЛ, которым проводили 4 курса ХТ 1-й линии на основе платины и при отсутствии прогрессирования рандомизировали на эрлотиниб (n=437) или плацебо (n=447). Проведение поддерживающей терапии эрлотинибом имело достоверные преимущества в отношении выживаемости без прогрессирования болезни во всей группе (12,3 нед. vs 11,1 нед.; HR 0,71; p<0,001) и при разделении опухолей по результатам ИГХ на EGFR-положительные (HR=0,69; 95% ДИ 0,58-0,82) и EGFR-отрицательные (HR=0,77; 95% ДИ 0,51-1,14). Несмотря на то, что после плацебо большее число пациентов получало вторую линию лечения (57% vs 47% для эрлотиниба), **медиана общей выживаемости была достоверно лучше в группе эрлотиниба по сравнению с плацебо (12,0 мес. vs 11,0 мес.; HR=0,81; 95%-й ДИ 0,70-0,95; P=0,0088), и в результате в 2010 г. эрлотиниб получил одобрение FDA и EMEA в качестве поддерживающей терапии при НМРЛ** [8]. Дополнительный анализ показал, что больший выигрыш от поддерживающей терапии эрлотинибом имеют пациенты со стабилизацией на первой линии лечения по сравнению с полными и частичными регрессиями.

Ранее по результатам исследования JMEN пеметрексед был также рекомендован для поддерживающей терапии НМРЛ, а в 2010 г. эксперты Национального Института Здоровья и Клинических Исследований (NICE, Ливерпуль) провели подгрупповой и фармакоэкономический анализ этих данных. По заключению экспертов, **поддер-**

живающую терапию пеметрекседом целесообразно назначать больным неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии прогрессирования сразу после 1-й линии химиотерапии производными платины в комбинации с гемцитабином, паклитакселом или доцетакселом [14]. В настоящее время целесообразность продолжения пеметрекседа до прогрессирования в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией сразу после 4 курсов 1-й линии по схеме пеметрексед + цисплатин проверяется в исследовании III фазы [39].

В целом по итогам обсуждения поддерживающую терапию можно назвать новым стандартом лечения распространенного НМРЛ. Предпочтение отдается стратегии перехода на другой, не входящий в комбинацию 1-й линии, препарат.

4.3. «Терапия спасения» (вторая линия лечения НМРЛ)

В исследовании III фазы сравнили стандартную монотерапию второй линии доцетакселом и комбинацию доцетаксел/карбоплатин у больных распространенным/метастатическим НМРЛ, которые не получали производные платины. Отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (3,33 мес. vs 2,6 мес., p=0,012) и выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости (10,3 мес. vs 7,7 мес., p=0,55) в комбинированной группе по сравнению с монорежимом [34].

4.4. Больные пожилого возраста

Накопленный контингент пожилых пациентов с распространенным НМРЛ неуклонно возрастает, и часто именно календарный возраст является для клинициста решающим фактором при планировании тактики лечения. Так, выбор химиотерапии у больных старше 70 лет ограничивался до сих пор монорежимами именно по этой причине.

В 2010 г. представлены результаты сравнения эффективности и переносимости моно- и полихимиотерапии распространенного НМРЛ в пожилом и старческом возрасте. В рандомизированное многоцентровое исследование III фазы IFCT-0501 включен 451 пациент от 70 до 89 лет (медиана 77,2 года), ECOG 0-2 с распространенным НМРЛ. Проводили рандомизацию на две группы: первая получала монотерапию (гемцитабин по 1150 мг/м² или винорельбин по 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла), вторая – комбинацию карбоплатина АUC6 каждые 4 недели и еженедельного паклитаксела 90 мг/м² день 1-й, 8-й, 15-й. Обе группы были сбалансированы по основным характеристикам и прогностическим факторам. Комбинация достоверно превосходила монорежимы как по общей выживаемости (10,4 мес. vs 6,2 мес., HR=0,60; p=0,0001), так и по выживаемости без прогрессирования болезни (6,3 мес. vs 3,2 мес., HR=0,55; p<0,0001). Использование комбинации сопровождалось достоверным увеличением гематологической токсичности 3-4 степени (54,1% vs 17,9%), однако частота «ранних» смертей была одинаковой (23,7% vs 16,6%). Полу-

ченные данные обсуждены на ASCO и ESMO 2010 [38], сделан вывод о том, что **дублет карбоплатина с еженедельным пакситакселом достоверно увеличивает выживаемость больных пожилого возраста с распространенным НМРЛ, характеризуется приемлемой токсичностью и должен стать новым стандартом лечения пациентов 70 лет и старше со статусом ECOG 0-2.**

4.5. Ранняя паллиативная терапия

Целесообразность дополнения специфического лечения паллиативной терапией, которая стандартно проводится только в терминальном периоде заболевания, до последнего времени оставалась неясной. С одной стороны, паллиативное лечение, целью которого является контроль симптомов заболевания и психосоциальная поддержка, улучшает качество жизни больных и снижает нагрузку на учреждения здравоохранения, с другой стороны, этот вид терапии традиционно является прерогативой хосписов, отделений помощи на дому и т.д., и более раннее ее начало нуждается в серьезном обосновании.

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании, включающем 151 пациента с недавно диагностированным метастатическим НМРЛ, изучили влияние стандартного лекарственного лечения +/- паллиативная терапия на показатели качества жизни, психоэмоциональный статус и общую выживаемость [51]. Для оценки качества жизни использовали основную (FACT-L) и вспомогательную (LCS) шкалы, которые заполнялись исходно и через 12 недель лечения. Сравнимые группы были сбалансированы по основным прогностическим

признакам, включая частоту мутаций EGFR. Показано, что раннее начало паллиативной терапии достоверно улучшает качество жизни больных ($p=0,03$), способствует снижению частоты развития депрессии (16% vs 38%, $p=0,01$), а также увеличивает общую выживаемость: медиана ОВ составила 11,6 мес. в комбинированной группе и 8,9 мес. в группе только химиотерапии, $p=0,02$. Кроме того, в терминальном периоде болезни интенсивное лечение требовалось меньшему числу пациентов исследовательской группы по сравнению с контролем (33% vs 54%, $p=0,05$). **Таким образом, паллиативная терапия, начатая одновременно со специфическим лечением, улучшает качество жизни и увеличивает общую выживаемость больных метастатическим НМРЛ.**

Завершая раздел химиотерапии распространенного НМРЛ, необходимо отметить, что, несмотря на многочисленные генетические и молекулярно-биологические исследования, основой диагностики, безусловно, остается стандартное гистологическое исследование, и гистологический вариант играет важную роль при планировании лечения. Эффективность платиновых производных мало зависит от строения опухоли. Пеметрексед более активен при неплоскоклеточном раке: в первой линии терапии в комбинации с цисплатином он имел достоверные преимущества перед гемцитабином (+ цисплатин) в подгруппе аденокарцином и крупноклеточных карцином и уступал гемцитабину в подгруппе плоскоклеточного рака [41]; во второй линии пеметрексед достоверно увеличивал общую выживаемость по сравнению с доцетакселом также в группе неплоскоклеточного НМРЛ [51].

Возможный алгоритм лечения распространенного НМЗЛ



Рисунок 1. Алгоритм лечения распространенного НМРЛ.

Применение бевацизумаба сопровождалось увеличением частоты легочных кровотечений у больных с плоскоклеточным раком [22], и сегодня препарат рекомендован только при неплюскоклеточном НМРЛ. Новых данных в отношении маркеров, предсказывающих эффективность отдельных цитостатиков, не получено; представленные ранее сообщения о том, что повышенная экспрессия белка ERCC1 (excision repair cross complementing) при НМРЛ ассоциируется с резистентностью к производным платины [33],

повышенная экспрессия RRM1 (рибонуклеотидредуктазы M1) – с резистентностью к гемцитабину [10], повышенные уровни TS (тимидилатсинтетазы) могут предсказать неэффективность пеметрекседа [40], а aberrантная экспрессия тубулина III-го изотипа снизить результативность таксанов [43], по мнению экспертов, нуждаются в подтверждении в ходе больших рандомизированных клинических исследований [46]. В целом можно предложить алгоритм лечения распространенного НМРЛ, представленный на рисунке 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aberle D.R., Berg C.D., Black W.C. et al. The National Lung Cancer Trial: overview and study design // Radiology. – 2011. – Vol.258(1). – P.243-253.
2. Alatar M.L., Gold K.A., Kim E.S. Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical. Oncology. – 2009. – Vol. 12, 12. – P.29-43.
3. Bang Y., Kwak E.L., Shaw A.T. et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(N18S): part II, p946s (abstr 3).
4. Belani C.P., Waterhouse H., Ghazal H. et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standart combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(N18S): part I, p540s (abstr 7506).
5. Booth C.M., Shepherd F.A., Peng Y. et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a population-based outcomes study // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7018.
6. Capeletti M., Wang X.F., Gu L. et al. Impact of KRAS mutation on adjuvant carboplatin/paclitaxel in surgically resected stage IB NSCLC: CALGB 9633 // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7008.
7. Capuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study // Lancet. – Oncol. – 2010. – Vol.11(6). – P.500-501.
8. Cohen M.N., Johnson J.R., Chatterpadhyay S. et al. Approval summary: erlotinib maintenance therapy of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) // Oncologist. – 2010. – Vol.15(12). – P.1344-1351.
9. D'Addario G.D., 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.
10. Davidson J.D., Ma L., Flagella M. et al. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cell lines // Cancer Res. – 2004. – Vol.64. – P.3761-3766.
11. Evans N.R., Li S., Wright C.D. et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol.139(4). – P.991-996.
12. Galetta D., Rossi A., Milliaku A., Colucci G. Maintenance or non-maintenance therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: that is the question // Cancer. Treat. Rev. – 2010. – Vol.36(Suppl 3). – S30-33.
13. Goss G.D., Lorimer I., Tsao M.S. et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19 // Proc. ASCO. – 2010, JCO. – 2010. – Vol.28(N18S): part II, p953s (abstr LBA7005).
14. Greenbalgh J., McLeod C., Bagust A. et al. Pemetrexed for maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer // Health. Technol. Asses. – 2010. – Vol.14(Suppl 2). – P.33-39.
15. Gridelli C., Ciardiello F., Feld R. et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): the TORCH trial // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28 (N 18S): part I, p540s (abstr 7508).
16. Gridelli C., Rossi A., Maione P. et al. The role of maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: reality or second line? // Clin Lung Cancer. – 2010. – Vol.11(6). – P.374-382.
17. Hanna N., Shephard F.A., Fosella F.V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22(9). – P.1589-1597.
18. Harvey I., Blasberg J.D., Donington J.S. Lobectomies for small or noninvasive lung cancer: going, going, gone? // ASCO. – 2010, ed. book. – P.280-284.
19. Herbst R.S., Blumenschein G.R., Kim E.S. et al. Sorafenib treatment efficacy and KRAS biomarker status in the Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination trial // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010; 28(15s): part I, abstract 7609.

20. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing in on a new target in non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.4232-4235.
21. Ibrahim EM. Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of published randomized trials. // Ann. Thorac. Med. – 2010. – Vol.5(3). – P.153-160.
22. Johnson DH, Febrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.2184-2191.
23. Karp DD, Lee SJ, Shaw Wright GL, et al. A phase III, intergroup, randomized, double-blind, chemoprevention trial of selenium (Se) supplementation in resected stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) // Proc. ASCO. – 2010, JCO. – 2010. – Vol.28(N 18S): part II, p959s (abstr NRA7004).
24. Kris MG, Lau CY, Ang D, et al. Initial results of LC-MAP: an institutional program to routinely profile tumor specimens for the presence of mutation in targetable pathways in all patients with lung adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28(15s): part I, abstract 7009.
25. Kudo K, Takeuchi K, Tanaka H, et al. Immunohistochemical screening of ALK lung cancer with biopsy specimens of advanced lung cancer // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28 (N 18S): part I, p731s (abstr 10532).
26. Mack PC, Redman MW, Chansky K, et al. KRAS and EGFR mutation in the molecular epidemiology of NSCLC: interim analysis of SO424 // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7013.
27. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Phase IIb/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1) // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(suppl 8): viii 1 (abstr LBA1).
28. Mok TS. A target or demi-target // Clinical lung cancer. – 2010. – Vol.11(13). – P.147-148.
29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.361. – P.947-57.
30. Nomori H, Obba Y, Shibata H, et al. Required area of lymph node sampling during segmentectomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol.139. – P.38-42.
31. O'Byrne K. Cetuximab – the newborn // ESMO. – 2010, Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(S8): viii24 (abstr. 13IN).
32. Okami J, Yuri I, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol.90. – P.1651-1656.
33. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.355. – P.983-991.
34. Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer // BMC. Cancer. – 2010. – Vol.10. – P.633-637.
35. Patrick C. Molecular genetic variations of lung cancer between human populations // ASCO. – 2010, ed. book. – P.291-295.
36. Paz-Aras L. Gefitinib – the resurrection // ESMO. – 2010, Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(S8): viii24 (abstr. 10IN).
37. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 study // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(N18S): part I, p540s (abstr 7507).
38. Quoix EA, Oster J, Lebitasy V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(N 18S): part II, p946s (abstr 2).
39. Raz-Ares LG, Altug S, Vauray AT, et al. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer // BMC. – Cancer. – 2010. – Vol.10. – P.85.
40. Scagliotti GV, Monica V, Ceppi P, et al. Baseline thymidylate synthase expression according to histological subtypes of non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27(15 suppl): abstr 7521.
41. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.3643-3651.
42. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol.139(4). – P.976-981.
43. Seve P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer // Mol. Cancer. Ther. – 2005. – Vol.4. – P.2001-2007.

44. *Shaw A.T., Yeap B., Costa D.B. et al.* Prognostic versus predictive value of EML4-ALK translocation in metastatic non-small cell lung cancer // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7606.
45. *Shaw A.T., Yeap R.Y., Mino-Kenudson M. et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-AKT // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.4247-4253.
46. *Socinski M.A.* The emerging role of biomarkers in advanced non-small cell lung cancer // Clinical lung cancer. – 2010. – Vol.11(N3). – P.149-159.
47. *Soria G.* Bevacizumab – the adolescent; bevacizumab achievements in non small cell lung cancer (NSCLC) // ESMO. – 2010, Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(S8): viii24 (abstr. 12IN).
48. *Spigel D.R., Burris III H.R., Greco F.A. et al.* A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small cell lung cancer // AACR. – 2010; abstr. LB-77.
49. *Stinchcombe T.S., Evans T.* The role of maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer // ASCO. – 2010, ed. book. – P.297-302.
50. *Struckler J.H., Ostertiz W., Stevenson M. et al.* Molecular profiling of smoking-related non-small cell lung cancer (NSCLC) phenotypes // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7609.
51. *Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer // N. Eng. J. Med. – 2010. – Vol.363. – P.733-42.
52. *Tournoy K.G., Doooms C.A., Rintoul R.C. et al.* A randomized trial comparing endosonography followed by surgical staging versus surgical mediastinal staging alone in non-small cell lung cancer: the ASTER study // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7000.
53. *Westeel V., Milleron B.J., Quoix E.A. et al.* Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer // Proc. ASCO. – 2010, J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(15s): part I, abstract 7003.
54. *Wong D.W., Leung E.L., So K.K. et al.* The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS // Cancer. – 2009. – Vol.115. – P.1723-1733.
55. *Yang C., Shib J., Su W. et al.* A phase II study BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR/HER1 mutations (LUX-Lung 2) // Ann. Oncol. – 2010. – Vol.21(suppl 8): viii 123 (abstr 367PD).
56. *Zhang X., Zhang S., Yang X. et al.* Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // Molecular Cancer. – 2010. – Vol.9. – P.188-199.
57. *Zou H.Y., Li Q., Lee J.H. et al.* An orally available small-molecule inhibitor of c-MET, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms // Cancer Res. – 2007. – Vol.67. – P.4408-4417.