

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
Санкт-Петербург

ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Ф.В. Моисеенко

*... на настоящий момент
сформировался целый
арсенал лекарственных
препаратов, направленно
блокирующих драйверные
мутации в опухолевых
клетках*

Рак легкого является одним из самых частых видов злокачественных новообразований как в странах Западной Европы и Северной Америки, так и в России [1; 44]. В связи с крайне агрессивным течением у большинства больных заболевание выявляется на неоперабельной стадии и требует проведения того или иного вида лекарственной терапии

В течение многих лет парадигма лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) была основана на проведении от 4 до 6 циклов цитостатической терапии на основе препаратов платины [44].

Первое десятилетие XXI века ознаменовалось последовательным развитием одного из самых значительных достижений в лечении НМРЛ. Первое выявление мутаций в гене EGFR и последующее подтверждение драйверной роли этих генетических изменений для больных с наличием соматических мутаций в опухолевых клетках можно считать одним из важнейших открытий за всю историю лекарственной терапии солидных опухолей [28, 34, 35].

К настоящему моменту на примере многочисленных рандомизированных исследований таргетных ингибиторов тирозин-киназы (ИТК) EGFR первого поколения было однозначно продемонстрировано преимущество при их использовании у больных-носителей мутированного гена относительно цитостатической терапии как в отношении частоты объективных ответов, так и времени до прогрессирования опухоли [46]. Так, первой среди рандомизированных сравнений ИТК относительно цитостатической терапии была работа Т. Мок и соавторов – исследований iPASS [31]. В исследовании приняли участие более 1200 пациентов, однако на момент инициации исследования методика определения активирующих мутаций еще не была доступна для клинического использования как в силу трудоемкости, так и стоимости исследования. В связи с этим, анализ мутационного статуса проводился в последующем ретроспективно. Мутированный статус EGFR был выявлен у 261 больного. Анализ основных показателей выявил значительное увеличение времени до прогрессирования опухоли (ВДП) с 6,5 до 9,5 месяцев, частоты объективных ответов (ЧОО) с 47,3% до 71,2% при использовании gefitiniba. Вскоре эти результаты были подтверждены в первом исследовании на европейской популяции пациентов с мутацией EGFR-EURTAC [36]. Ровно как и в предыдущей работе, ВДП опухоли (9,7 против 5,2 месяца) и ЧОО (58% против 15%) были значимо выше в группе эрлотиниба относительно цисплатина и гемцитабина. Результаты многочисленных исследований, потребовавшихся для включения ИТК в международный стандарт лечения больных НМРЛ с мутацией EGFR, представлены в таблице 1. При этом в одном из исследований на фоне приема эрлотиниба ВДП опухоли достигало 13,1 месяца, а в другой работе медиана общей выживаемости на фоне терапии gefitinibом превышала 35 месяцев [30, 52]. Интересно, что подобная тенденция получила продолжение и для препаратов второго поколения. Например, в исследовании афатиниба – тирозин-киназного ингибитора EGFR 2-го поколения – ВДП у больных с мутированным EGFR составило 11,1 месяца против 6,9 месяца для наиболее эффективной при аденокарциноме схемы лекарственной терапии пеметрексед + цисплатин [41]. При этом в группе больных с наиболее частыми активирующими мутациями (делеции в 19 экзоне и L858R) ВДП на фоне афатиниба оказалось еще более высоким – 13,6 месяца.

Таблица 1.
Эффективность ингибиторов EGFR при НМРЛ

Автор	Исследование	Число б-ных	Препарат	Частота ответов	Время до прогрессирования опухоли (мес.)
Mok et al.	IPASS	261	гефитиниб	71,2% vs 47,3%	–
Mitsudomi et al.	WJTOG3405	198	гефитиниб	62,1% vs 32,2%	9,2 vs 6,3
Kobayashi et al.	NEJGSG002	177	гефитиниб	74,5% vs 29%	10,8 vs 5,4
Zhou et al.	OPTIMAL	150	эрлотиниб	83% vs 36%	13,7 vs 4,6
Rosell et al.	Spanish group	113	эрлотиниб	70,6%	14
Rosell et al.	EURTAC	174	эрлотиниб	54,5% vs 10,5%	9,4 vs 5,2
Yang et al.	LUX-Lung 3	345	афатиниб	56% vs 22,6%	11,1 vs 6,9

Кроме того, эмпирические представления о более благоприятном профиле токсичности и удобстве терапии ИТК получили объективные доказательства в виде результатов оценки качества жизни на основе опросников пациентов. Так, первичные данные о более высоком качестве жизни, полученные в исследовании iPASS, были подтверждены в целенаправленном анализе исследования OPTIMAL [6].

Таким образом, на настоящий момент вопрос использования ИТК в первой линии терапии у больных с мутацией EGFR можно считать окончательно решенным [6].

Другим значимым достижением в индивидуализации терапии НМРЛ стало выявление транслокаций гена ALK с различными генами, например с EML4. Подтверждением значимости этого открытия может служить то, что в 2011 году первый препарат, блокирующий фузионный ген, получил одобрение FDA на основании 2-х небольших исследований.

Продукт гена ALK в нормальных условиях экспрессируется в тонком кишечнике, яичках и центральной нервной системе и играет роль, в первую очередь, при формировании центральной нервной системы в ходе эмбриогенеза [32]. Впервые транслокации внутриклеточного домена гена киназы анапластической лимфомы (Anaplastic lymphoma kinase – ALK) и терминальных отделов других генов были показаны для системного типа крупноклеточной анапластической лимфомы в 1994 году, откуда и получили свое название [32]. В 2007 году транслокации ALK и гена EML4 были выявлены при НМРЛ [45]. Результатом транслокации является формирование патологического белка без экстракеллюлярного домена, не зависящего от внешних регулирующих факторов и обладающего большей способностью к димеризации, что суммируется в онкогенных свойствах последнего [45]. В экспериментальных данных показано, что пересадка безтимусным мышам клеток, трансфицированных экспрессионным вектором с геном ALK-EML4, приводит к формированию опухолевых узлов. Фосфорилирование внутриклеточного домена, также как и в случае EGFR, приводит к активации целой сети внутриклеточных сигнальных каскадов, включающих уже известные JAK/STAT, PI3K/Akt и MEK/ERK сигнальные пути [8].

Изначально препарат кризотиниб, зарегистрированный FDA для использования у больных НМРЛ с транслокацией ALK-EML4, был синтезирован для блокирования

тирозин-киназы гепатоцеллюлярного фактора роста. На первом этапе исследования 1-й фазы по определению оптимального дозового режима кризотиниба (PROFILE 1001) в работу были включены 37 больных рефрактерными солидными опухолями. В ходе исследования был идентифицирован оптимальный режим в виде 2-кратного приема 250 мг препарата [7]. Интересно, что во время проведения этого исследования транслокации EML4-ALK были впервые выявлены при НМРЛ [51]. На этом фоне в 1-ю часть исследования оказались включены 2 пациента с описанными транслокациями: 1-й на самом высоком дозовом уровне, а второй через 6 месяцев уже на оптимальном [23]. У обоих больных терапия сопровождалась выраженным ответом: на более высоком дозовом уровне – регрессом опухоли, на стандартном – длительной стабилизацией заболевания. В связи с этими наблюдениями, получившими предклинические подтверждения о чувствительности опухолей с транслокацией EML4-ALK к действию кризотиниба, исследование 1-й фазы было расширено для включения только тех пациентов НМРЛ, в опухолях которых были выявлены эти транслокации. Всего в исследовании приняли участие 149 пациентов. ЧОО составила 60,8%, а медиана времени до прогрессирования 49,1 неделю [7]. Терапия кризотинибом сопровождалась умеренной токсичностью, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота 56,4%, диарея 49,7%, рвота 38,9%). Уникальным видом нежелательных явлений, выявленным впервые, были зрительные нарушения, проявлявшиеся диплопией, фотопсией, снижением четкости зрения, которые однако не расценивались больными как значимо влияющие на качество жизни [43].

Впоследствии для подтверждения полученных данных было проведено исследование 2-й фазы – PROFILE 1005, включившее уже 261 больного с транслокацией ALK. Результаты этой работы были похожи на данные первой фазы: ЧОО составила 60%, а медиана ВДП – 8,1 месяца. По совокупности этих данных препарат был одобрен FDA по ускоренной программе для применения у больных НМРЛ с наличием транслокации EML4-ALK [7]. В настоящее время проходят дальнейшие работы по сравнению эффективности кризотиниба и химиотерапии у больных с наличием молекулярного нарушения, однако, опыт подобного изучения ингибиторов EGFR первого, а к настоящему моменту и второго поколений позволяет предпо-

ложить однозначное преимущество таргетных препаратов перед стандартной цитостатической терапией у больных с наличием драйверных-активирующих мутаций.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение вопроса об оптимальной методике определения транслокаций, который, однако, выходит за рамки содержания данной статьи.

Механизмы резистентности

Как уже отмечалось выше, на настоящий момент эффективность ИТК EGFR у больных с активирующими драйверными мутациями не вызывает сомнений. Однако, несмотря на невиданную ранее ЧОО и ВДП, возникновение резистентности и, как следствие, прогрессирование заболевания неизбежно. В отличие от цитотоксической терапии, в случае тирозин-киназных ингибиторов механизмы резистентности удалось идентифицировать, что потенциально позволяет предположить возможность эффективного лечения больных после прогрессирования. К настоящему моменту в нескольких исследованиях последовательные биопсии различных очагов на фоне лечения ИТК позволили определить основные молекулярно-генетические механизмы, определяющие снижение эффективности препаратов [3, 40, 50]. Так, было показано, что наиболее частым механизмом является появление *de novo* мутации T790M, наличие которой изменяет конформацию АТФ-связывающего кармана тирозин-киназного домена рецептора таким образом, что делает его недоступным для препаратов первого поколения [4]. Другим наиболее частым механизмом является активация альтернативного - "шунтирующего", сигнального каскада в случае НМРЛ - сигнального каскада ME1, которая выявляется в 5-15% [4, 14]. Кроме того со значительно более низкой частотой встречаются мутации PI3K, BRAF, а также амплификация HER2 [40, 48].

Учитывая то, что наиболее частым механизмом резистентности является появление мутации T790M, максимальные силы были брошены именно в этом направлении. Так, ИТК второго поколения, среди которых, например, афатиниб, *in vitro* демонстрировали эффективность в блокировании клеток с новой мутацией [26]. К сожалению, в клинических исследованиях эффективность этих препаратов оказалась относительно невысокой [29]. Тем не менее, попытки использования этих препаратов продолжают. Так, афатиниб в комбинации с цетуксимабом позволил достичь контроля за заболеванием у всех включенных пациентов, а ЧОО достигла 36% [38].

На настоящий момент созданы ИТК третьего поколения, которые разработаны для целенаправленного блокирования EGFR с мутацией T790M, среди которых CO-1868 и AP26113, проходящие в настоящее время исследования I-II фазы [38].

Кроме описанных выше, направленных вариантов терапии резистентных пациентов, представляется интересным рассмотреть несколько альтернативных подходов к лечению больных с наличием драйверных мутаций при возникновении резистентности к таргетным препаратам.

Здесь важно акцентировать внимание, что подобные подходы применимы только к клиническим ситуациям, когда наличие опухолевого процесса связано с тем или иным молекулярным нарушением, которое, являясь канцерогенным, определяет, с одной стороны, возникновение и течение опухолевого процесса, а с другой – высокую чувствительность к препаратам, направленно его блокирующим у отдельного пациента. В связи со всем вышесказанным, интересным представляется то, что наилучшие результаты были получены не при использовании новых препаратов с улучшенными фармакогенетическими свойствами, а при оправданном результатами фундаментальных исследований научном подходе.

Первой клинической ситуацией является продолжение таргетных ингибиторов после прогрессирования заболевания. Как уже отмечалось выше, на настоящий момент идентифицировано довольно много механизмов приобретенной резистентности как к эрлотинибу и gefитинибу, так и к кризотинибу [37].

Что касается ингибиторов EGFR, то еще в предклинических работах было показано, что опухолевые клетки с мутацией T790M обладают меньшим потенциалом роста в сравнении с первичными активирующими мутациями [9]. Это наблюдение получило дальнейшее подтверждение и в клинической практике. Так, было показано, что возникновение резистентности через появление мутации T790M опухоли чаще проявляется ростом существовавших ранее очагов, нежели появлением новых, и, кроме того, реже сопровождается ухудшением состояния больного [33]. В другой работе по проспективной идентификации механизмов резистентности при помощи повторных биопсий было показано статистически значимое различие в медиане выживаемости после возникновения резистентности для больных с мутацией T790M и другими механизмами (31,4 месяца против 11,4 месяца, $p=0,0017$) [17]. В свете этих данных представляется целесообразным рассматривать продолжение терапии прежним ИТК в случае "индолентного" прогрессирования, сопровождающегося медленным ростом очагов без ухудшения клинической симптоматики пациента. При этом, по данным некоторых клинических наблюдений, медиана продолжения терапии при мутации T790M составляет 5 месяцев [33].

Если в случае ингибиторов EGFR подход с продолжением прежней терапии без дополнения новыми препаратами на фоне прогрессирования болезни был относительно новым и требовал значительного осмысления, то для ингибиторов ALK данный подход был рассмотрен с самого начала клинического изучения. Так, в рамках исследований PROFILE 1001 и 1005 больные могли продолжить прием кризотиниба после прогрессирования заболевания, в случае, если по мнению исследователя сохранялась клиническая целесообразность. При этом, 60% больных продолжили прием препарата после достижения формальных критериев прогрессирования, а у 30% терапия продолжалась более 6 месяцев.

Второй клинической ситуацией является прогрессирование больных в виде изолированного поражения го-

лового мозга. Этот сценарий имеет исторически важное значение, так как высокая частота и фатальность поражения центральной нервной системы при опухолях легкого были показаны значительно раньше появления таргетных препаратов [24]. Так, согласно историческим данным, медиана выживаемости больных с поражением головного мозга не превышала 4-11 недель, а частота поражения составляла до 35% от всех больных НМРЛ.

Уже на ранних этапах клинического изучения было известно о том, что концентрация ИТК EGFR в цереброспинальной жидкости при стандартном дозировании не достигает терапевтической концентрации [10]. По-видимому с этим связано то, что прогрессирование опухоли в головном мозге зачастую не связано с возникновением одного из описанных механизмов резистентности, и опухолевые клетки сохраняют чувствительность к прежней терапии, но уже в концентрации, достигаемой в плазме при стандартном дозировании. В связи с этим было проведено несколько успешных попыток пульс-терапии высокими дозами ИТК. При этом, в таком режиме переносимыми являются 2000 мг эрлотиниба и 1000 мг для гефитиниба [15, 19]. Интересно, что по предклиническим данным резкое однократное повышение концентрации препаратов оказывается настолько же эффективным с точки зрения противоопухолевого ответа, как и стандартный длительный прием [42]. Так, по данным небольшого исследования эрлотиниба в пульс-дозе 1500 мг 1 раз в неделю ЧОО составила 67%, а время до прогрессирования в центральной нервной системе 2,7 месяцев [15].

Сходная с ИТК EGFR ситуация с более низкой концентрацией в цереброспинальной жидкости наблюдается и для кризотиниба [12]. Однако, для этого препарата был рассмотрен несколько другой подход. Так, больным с подтвержденным прогрессированием в ЦНС проводилось либо тотальное облучение головного мозга в случае множественных метастатических очагов, либо радиохирургическое лечение в случае солитарного метастаза или олигометастатической картины на фоне продолжения приема кризотиниба [47]. При этом в ряде случаев подобный подход позволял достичь значимого времени до второго прогрессирования – > 4,4 мес.

Новые мишени при НМРЛ

Новые интересные результаты были получены и для опухолей с фактором резистентности к таргетной терапии – мутациями KRAS, которые встречаются у 30% пациентов НМРЛ. Несмотря на то, что к настоящему моменту нет препаратов, направленно блокирующих этот белок, продолжают альтернативные попытки блокировать “нижележащие” сигнальные молекулы [53]. Так, ингибитор MEK селуметиниб в исследовании 2-й фазы показал преимущество в ЧОО и ВДП (9,4 месяца против 5,2 месяцев) в комбинации с доцетакселом относительно монотерапии доцетакселом [20]. Среди других направлений у больных с мутированным KRAS можно отметить находящиеся сейчас на ранних стадиях клинического изучения ингибиторы PI3K/mTOR/AKT [37].

Амплификации и мутации HER2 были выявлены при НМРЛ относительно давно, к настоящему моменту показано, что они встречаются с у 3% больных [22]. Первоначальные попытки терапии НМРЛ моноклональным анти-HER2 антителом трастузумаб оказались неэффективными. В связи с этим, мутации в 20 экзоне HER2 представляются более перспективной мишенью, так как некоторые из уже существующих препаратов, таких как афатиниб и дакомитиниб [22]. В небольших клинических исследованиях были зарегистрированы объективные ответы у больных носителей описанных выше мутаций, что послужило основанием для продолжения их изучения [34].

Плоскоклеточный рак легкого

Недавние достижения в изучении молекулярных нарушений при плоскоклеточном раке легкого выявили как минимум три принципиальные мишени для развития таргетных препаратов [37]. Так, рецептор 1 фактора роста фибробластов (FGFR1) амплифицирован в 21-22% опухолей легкого плоскоклеточной природы [13, 49]. В предклинических исследованиях было показано, что при блокировании клеток с амплифицированным геном FGFR1 при помощи низкомолекулярных ингибиторов приводит к апоптозу *in vitro* и значимому уменьшению размеров опухолей в экспериментальных моделях. В настоящее время проходят предклиническое и раннее клиническое изучение несколько молекул с подобной активностью.

Другой мишенью, выявленной в эпидемиологических исследованиях, является рецептор тирозин-киназы DD2, который встречается значительно реже – в 2% случаев плоскоклеточного рака легкого [16]. Среди существующих и активно используемых в клинической практике лекарственных препаратов уже определены некоторые, эффективно блокирующие тирозин-киназу этого рецептора. Одним из примеров таких препаратов является дазатиниб, применяющийся для лечения хронического миелоидного лейкоза. Так, в исследовании 1-й фазы при плоскоклеточном раке легкого были выявлены несколько случаев частичного регресса опухоли [18, 21]. При этом у одного из больных секвенирование генетического материала биопсии опухоли выявило мутацию в гене DDR2 [21]. В настоящее время проводится исследование 2-й фазы дазатиниба при плоскоклеточном НМРЛ.

Другой не менее значимой мишенью при этом виде НМРЛ являются нарушения в сигнальном каскаде PI3K, которые выявляются в 30-50% плоскоклеточного НМРЛ. При этом чаще других встречаются амплификации и мутации гена, а также делеция опухолевого супрессора PTEN [11]. В настоящее время проводятся исследования препаратов, ингибирующих принципиальных участников сигнального каскада. К сожалению, взаимоотношение сигнальных молекул в рамках этого пути крайне сложно, в связи с чем прямые ответы опухоли на такой вид терапии крайне маловероятны.

Другие направления индивидуализации лечения

Несмотря на активно расширяющийся арсенал таргетных ингибиторов драйверных изменений в опухолевых клетках, обладающих благоприятным профилем токсичности и вызывающих объективный ответ у большинства пациентов, цитостатическая терапия остается основным методом лечения больных с НМРЛ, так как более 70% всех пациентов получают это лечение в ходе течения заболевания [27]. основополагающим исследованием, показавшем преимущество комбинации с пеметрекседом у больных неплоскоклеточным НМРЛ, является работа Scagliotti и соавторов [39]. В рамках исследования внутрigrupповой анализ выявил преимущество комбинации пеметрексед+ цисплатин перед гемцитабин + цисплатин в первой линии терапии у больных неплоскоклеточным НМРЛ в отношении общей выживаемости (12,6 месяцев против 10,9 месяца, $p=0,05$). Несмотря на то, что в нескольких последующих исследованиях пеметрекседа и других комбинаций, активно используемых при НМРЛ, были получены противоречивые результаты, мета-анализ пяти исследований (трех в первой линии, одного во второй линии и одного в поддерживающем режиме) подтвердил то, что пеметрексед в комбинации с производными платины (карбоплатином или циплатином) относительно альтернативных режимов приводит к увеличению общей выживаемости у больных неплоскоклеточным НМРЛ [2].

Одним из интересных и пока неподтвержденных наблюдений является крайне высокая эффективность пеметрекседа у больных с транслокацией ALK, как с точки зрения объективного уменьшения размеров опухоли, так и с точки зрения влияния на время до прогрессирования и общую выживаемость. Так, по результатам одной из работ, общая выживаемость больных с транслокацией ALK, получавших кризотиниб, а во второй или третьей линиях пеметрексед, достигала 50,8 месяцев [25]. Интересно, что несколько более высокая активность пеметрекседа не связана непосредственно с наличием драйверной мутации, а с более низким уровнем экспрессии

тимидилат-синтазы, которая является одной из мишеней пеметрекседа.

Для НМРЛ связь между экспрессией ERCC1 и более высокой ЧОО и/или более длительной общей выживаемостью была показана в большом числе рандомизированных исследований. Более того, результаты нескольких мета-анализов подтвердили эту гипотезу. К сожалению, результаты крупного рандомизированного исследования 3-й фазы TASTE, в котором больные рандомизировались в соотношении 2 к 1 в группы: 1. гемцитабин + карбоплатин в случае низкой экспрессии и ERCC1 и RRM1; 2. доцетаксел + карбоплатин в случае высокой экспрессии RRM1 и низкой ERCC1; 3. гемцитабин + доцетаксел для низкой экспрессии RRM1 и высокой экспрессии ERCC1 и 4. доцетаксел + винорельбин для высокой экспрессии и ERCC1 и RRM1, не выявили статистически достоверной разницы ни в ВДП, ни в общей выживаемости относительно группы контроля (гемцитабин + карбоплатин) [5].

Кроме того, много новых химиотерапевтических препаратов в настоящее время проходят клиническое изучение при НМРЛ. Некоторые из них относятся к классам, которые уже давно используются при НМРЛ, например, кабазитаксел и пралатрексат, другие являются новыми формами уже известных препаратов (паклитаксел, связанный с альбумином). Иксабепилон и эрибулин влияют на динамику микротрубочек противоположным образом относительно таксанов. К сожалению, ни один из этих препаратов не продемонстрировал драматического эффекта при НМРЛ. Тем не менее, некоторые из них могут занять свою нишу в системном лечении этого заболевания [27].

Таким образом, на настоящий момент сформировался целый арсенал лекарственных препаратов, направленно блокирующих драйверные мутации в опухолевых клетках. Дальнейшее улучшение результатов лечения больных неоперабельным раком легкого можно ожидать в выявлении новых мишеней, определяющих опухолевый фенотип клеток, а также в оптимизации локальных и системных методов лечения резистентных к таргетной терапии форм опухолей.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2006. – т. 17. – № 3 (прил.). – С. 45-77.
2. Al-Saleh K., Quinton C., Ellis P.M. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis // *Curr Oncol.* – 2012. – Vol. 19(1). – P. e9-e15.
3. Arcila M.E., Oxnard G.R., Nafa K., Riely G.J., Solomon S.B., Zakowski M.F., Kris M.G., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17(5). – P. 1169-1180.
4. Bean J., Brennan C., Shib J.Y., Riely G., Viale A., Wang L., Chitale D., Motoi N., Szoke J., Broderick S., Balak M., Chang W.C., Yu C.J., Gazdar A., Pass H., Rusch V., Gerald W., Huang S.F., Yang P.C., Miller V., Ladanyi M., Yang C.H., Pao W. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2007. – Vol. 104(52). – P. 20932-20937.
5. Bepler G., Williams C., Schell M.J., Chen W., Zheng Z., Simon G., Gadgil S., Zhao X., Schreiber F., Brahmer J., Chhappori A., Tanvetyanon T., Pinder-Schenck M., Gray J., Haura E., Antonia S., Fischer J.R. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(19), P. 2404-2412.

6. 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 MeetingP.
7. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Fox S.B., Riely G.J., Solomon B., Ou S.H., Kim D.W., Salgia R., Fidias P., Engelman J.A., Gandbi L., Janne P.A., Costa D.B., Shapiro G.L., Lorusso P., Ruffner K., Stephenson P., Tang Y., Wilner K., Clark J.W., Shaw A.T. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol.13(10). – P. 1011-1019.
8. Camidge D.R., Doebele R.C. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 9(5). – P. 268-277.
9. Chmielecki J., Foo J., Somwar R., et al. EGFR T790M decreases growth potential of lung tumor cells with drug-sensitive EGFR mutant alleles in the absence of drug selection // *AACR 100th Annual Meeting.* – 2009. – Vol. Abstr. 4217.
10. Clarke J.L., Pao W., Wu N., Miller V.A., Lassman A.B. High dose weekly erlotinib achieves therapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer // *J. Neurooncol.* – 2010. – Vol. 99(2). – P. 283-286.
11. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers // *Nature.* – 2012. – Vol. 489(7417). – P. 519-525.
12. Costa D.B., Kobayashi S., Pandya S.S., Yeo W.L., Shen Z., Tan W., Wilner K.D. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29(15). – P. e443-e445.
13. Dutt A., Ramos A.H., Hammerman P.S., Mermel C., Cho J., Sharifnia T., Chande A., Tanaka K.E., Stransky N., Greulich H., Gray N.S., Meyerson M. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(6). – P. e20351.
14. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T., Song Y., Hyland C., Park J.O., Lindeman N., Gale C.M., Zhao X., Christensen J., Kosaka T., Holmes A.J., Rogers A.M., Cappuzzo F., Mok T., Lee C., Johnson B.E., Cantley L.C., Janne P.A. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling // *Science.* – 2007. – Vol. 316(5827). – P. 1039-1043.
15. Grommes C., Oxnard G.R., Kris M.G., Miller V.A., Pao W., Holodny A.I., Clarke J.L., Lassman A.B. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13(12). – P. 1364-1369.
16. Hammerman P.S., Sos M.L., Ramos A.H., Xu C., Dutt A., Zhou W., Brace L.E., Woods B.A., Lin W., Zhang J., Deng X., Lim S.M., Heynck S., Peifer M., Simard J.R., Lawrence M.S., Onofrio R.C., Salvesen H.B., Seidel D., Zander T., Heuckmann J.M., Soltermann A., Moch H., Koker M., Leenders F., Gabler F., Querings S., Ansen S., Brambilla E., Brambilla C., Lorimier P., Brustugun O.T., Helland A., Petersen I., Clement J.H., Groen H., Timens W., Sietsma H., Stoelben E., Wolf J., Beer D.G., Tsao M.S., Hanna M., Hatton C., Eck M.J., Janne P.A., Johnson B.E., Winckler W., Greulich H., Bass A.J., Cho J., Raub D., Gray N.S., Wong K.K., Haura E.B., Thomas R.K., Meyerson M. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer // *Cancer Discov.* – 2011. – Vol. 1(1). – P. 78-89.
17. Hata A., Katakami N., Yoshioka H., Takeshita J., Tanaka K., Nanjo S., Fujita S., Kaji R., Imai Y., Monden K., Matsumoto T., Nagata K., Otsuka K., Tachikawa R., Tomii K., Kunimasa K., Iwasaku M., Nishiyama A., Ishida T., Nishimura Y. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations // *Cancer.* – 2013.
18. Haura E.B., Tanvetyanon T., Chiappori A., Williams C., Simon G., Antonia S., Gray J., Litschauer S., Tetteh L., Neuger A., Song L., Rawal B., Schell M.J., Beppler G. Phase I/II study of the Src inhibitor dasatinib in combination with erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(8). – P. 1387-1394.
19. Jackman D.M., Holmes A.J., Lindeman N., Wen P.Y., Kesari S., Borrás A.M., Bailey C., de Jong F., Janne P.A., Johnson B.E. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(27). – P. 4517-4520.
20. Janne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R., Jeannin G., Vansteenkiste J., Barrios C., Franke F.A., Grinsted L., Zazulina V., Smith P., Smith I., Crino L. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14(1). – P. 38-47.
21. Johnson F.M., Bekele B.N., Feng L., Wistuba I., Tang X.M., Tran H.T., Erasmus J.J., Hwang L.L., Takebe N., Blumenschein G.R., Lippman S.M., Stewart D.J. Phase II study of dasatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28(30). – P. 4609-4615.
22. Kwak E. The role of irreversible HER family inhibition in the treatment of patients with non-small cell lung cancer // *Oncologist.* – 2011. – Vol. 16(11). – P. 1498-1507.
23. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G., Ou S.H., Dezube B.J., Janne P.A., Costa D.B., Varella-Garcia M., Kim W.H., Lynch T.J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J.A., Sequist L.V., Tan W., Gandbi L., Mino-Kenudson M., Wei G.C., Shreeve S.M., Ratain M.J., Settleman J., Christensen J.G., Haber D.A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G.I., Clark J.W., Iafrate A.J. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363(18). – P. 1693-1703.
24. Lassman A.B., DeAngelis L.M. Brain metastases. // *Neurol Clin.* – 2003. – Vol. 21(1). – P. 1-23, vii.

25. Lee H.Y., Abn H.K., Jeong J.Y., Kwon M.J., Han J.H., Sun J.M., Abn J.S., Park K., Choi Y.L., Abn M.J. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 79(1). – P. 40-45.
26. Li D., Ambrogio L., Shimamura T., Kubo S., Takahashi M., Chirieac L.R., Padera R.F., Shapiro G.I., Baum A., Himmelsbach F., Rettig W.J., Meyerson M., Solca F., Greulich H., Wong K.K. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27(34). – P. 4702-4711.
27. Luw Z., Riess J.W., Gandara D. The continuing role of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the targeted therapy era // *J. Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5(Suppl 5). – P. S556-S564.
28. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. 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(21). – P. 2129-2139.
29. Miller V.A., Hirsh V., Cadranet J., Chen Y.M., Park K., Kim S.W., Zhou C., Su W.C., Wang M., Sun Y., Heo D.S., Crino L., Tan E.H., Chao T.Y., Shabidi M., Cong X.J., Lorence R.M., Yang J.C. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial // *Lancet. Oncol*. – 2012. – Vol. 13(5). – P. 528-538.
30. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y., Negoro S., Okamoto I., Tsurutani J., Seto T., Satouchi M., Tada H., Hirashima T., Asami K., Katakami N., Takada M., Yoshioka H., Shibata K., Kudoh S., Shimizu E., Saito H., Toyooka S., Nakagawa K., Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol. 11(2). – P. 121-128.
31. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chiewskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med*. – 2009. – Vol. 361(10). – P. 947-957.
32. Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., Look A.T. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma // *Science*. – 1994. – Vol. 263(5151). – P. 1281-1284.
33. Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S., Riely G.J., Chmielecki J., Kris M.G., Pao W., Ladanyi M., Miller V.A. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation // *Clin. Cancer Res*. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 1616-1622.
34. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. – 2004. – Vol. 304(5676). – P. 1497-1500.
35. Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H. 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 U S A*. – 2004. – Vol. 101(36). – P. 13306-13311.
36. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Munoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.J., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. 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.
37. Savas P., Hughes B., Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer // *J. Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5(Suppl 5). – P. S579-S592.
38. Savas P., Hughes B., Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer // *J. Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5(Suppl 5). – P. S579-S592.
39. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol. 26(21). – P. 3543-3551.
40. Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D., Digumarthy S., Turke A.B., Fidias P., Bergethon K., Shaw A.T., Gettinger S., Cospoer A.K., Akhavanfar S., Heist R.S., Temel J., Christensen J.G., Wain J.C., Lynch T.J., Vernovsky K., Mark E.J., Lanuti M., Lafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors // *Sci Transl Med*. – 2011. – Vol. 3(75). – P. 75ra26.
41. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T., Geater S.L., Orlov S., Tsai C.M., Boyer M., Su W.C., Benmouna J., Kato T., Gorbunova V., Lee K.H., Shab R., Massey D., Zazulina V., Shabidi M., Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // *J. Clin. Oncol*. – 2013. – Vol. 31(27). – P. 3327-3334.
42. Shab N.P., Kasap C., Weier C., Balbas M., Nicoll J.M., Bleickardt E., Nicaise C., Sawyers C.L. Transient potent BCR-ABL inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis // *Cancer Cell*. – 2008. – Vol. 14(6). – P. 485-493.

43. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crino L., Abn M.J., De Pas T., Besse B., Solomon B.J., Blackball F., Wu Y.L., Thomas M., O'Byrne K.J., Moro-Sibilot D., Camidge D.R., Mok T., Hirsh V., Riely G.J., Iyer S., Tassell V., Polli A., Wilner K.D., Janne P.A. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368(25). – P. 2385-2394.
44. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA Cancer J Clin.* – 2013. – Vol. 63(1). – P. 11-30.
45. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Obno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sobara Y., Sugiyama Y., Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature.* – 2007. – Vol. 448(7153). – P. 561-566.
46. Stefanou D., Batistatou A., Arkoumani E., Ntzani E., Agnantis N.J. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in small-cell and non-small-cell lung carcinomas // *Histol Histopathol.* – 2004. – Vol. 19(1). – P. 37-42.
47. Takeda M., Okamoto I., Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement // *J Thorac Oncol.* – 2013. – Vol. 8(5). – P. 654-657.
48. Takezawa K., Pirazzoli V., Arcila M.E., Nebhan C.A., Song X., de Stanchina E., Obashi K., Janjigian Y.Y., Spitzler P.J., Melnick M.A., Riely G.J., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Politi K., Pao W. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation // *Cancer Discov.* – 2012. – Vol. 2(10). – P. 922-933.
49. Weiss J., Sos M.L., Seidel D., Peifer M., Zander T., Heuckmann J.M., Ullrich R.T., Menon R., Maier S., Soltermann A., Moch H., Wagener P., Fischer F., Heynck S., Koker M., Schottle J., Leenders F., Gabler F., Dabow I., Querings S., Heukamp L.C., Balke-Want H., Ansen S., Raub D., Baessmann I., Altmüller J., Wainner Z., Conron M., Wright G., Russell P., Solomon B., Brambilla E., Brambilla C., Lorimier P., Sollberg S., Brustugun O.T., Engel-Riedel W., Ludwig C., Petersen I., Sanger J., Clement J., Groen H., Timens W., Sietsma H., Thunnissen E., Smit E., Heideman D., Cappuzzo F., Ligorio C., Damiani S., Hallek M., Beroukhi R., Pao W., Klebl B., Baumann M., Buettner R., Ernestus K., Stoelben E., Wolf J., Nürnberg P., Perner S., Thomas R.K. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer // *Sci Transl Med.* – 2010. – Vol. 2(62). – P. 62ra93.
50. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19(8). – P. 2240-2247.
51. Zhang X., Zhang S., Yang X., Yang J., Zhou Q., Yin L., An S., Lin J., Chen S., Xie Z., Zhu M., Zhang X., Wu Y.L. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // *Mol Cancer.* – 2010. – Vol. 9. – P. 188.
52. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C., Zhang S., Wang J., Zhou S., Ren S., Lu S., Zhang L., Hu C., Hu C., Luo Y., Chen L., Ye M., Huang J., Zhi X., Zhang Y., Xiu Q., Ma J., Zhang L., You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12(8). – P. 735-742.
53. Zimmermann G., Papke B., Ismail S., Vartak N., Chandra A., Hoffmann M., Hahn S.A., Triola G., Wittinghofer A., Bastiaens P.I., Waldmann H. Small molecule inhibition of the KRAS-PDEdelta interaction impairs oncogenic KRAS signalling // *Nature.* – 2013. – Vol. 497(7451). – P. 638-642.