

Санкт-Петербургская
Медицинская академия
последипломного
образования

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ф.В.Моисеенко

Наиболее интересной, с точки зрения лечения неоперабельного НМРЛ, представляется терапия, направленная на подавление молекул, идентифицированных до этого как основные участники патогенеза опухоли.

Осознание значения терапии, направленной на ингибирование таргетных белков в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), возможно лишь при комплексном взгляде на проблему этого заболевания, остро стоящую перед мировой медициной на протяжении последних 50 лет. Несмотря на снижение употребления табака, а соответственно и заболеваемости раком легкого, в развитых странах, и в первую очередь в США, увеличение числа курильщиков в развивающихся регионах приводит к сохраняющемуся росту заболеваемости и смертности от этой патологии в мире.

Несмотря на многомиллионные гранты, направленные на улучшение методов скрининга этого заболевания, вопрос его целесообразности остается до конца нерешенным [21]. В связи с отсутствием эффективных методов раннего выявления и агрессивным течением заболевания более 75% больных на момент первичного выявления заболевания имеют неоперабельную стадию, что делает приоритетным для них системное лекарственное лечение. Исторически лекарственное лечение состояло из конечного числа циклов введения цитостатических препаратов, чаще всего четырех или шести, после чего пациенты с объективным ответом или стабилизацией очагов наблюдались до прогрессирования. Проведение второй линии терапии показано большим с удовлетворительным состоянием. Несмотря на несомненную эффективность химиотерапии на основе производных платины, уже в 90-х годах прошлого века было понятно, что дальнейшее их комбинирование, в том числе с препаратами третьего поколения, не приведет к значительному улучшению отдаленных результатов лечения. Применение таких новейших препаратов как пеметрексед, доцетаксел, паклитаксел и гемцитабин вместе с цисплатином увеличивает частоту объективных ответов и общую выживаемость относительно более старых комбинаций [18, 56]. Однако, достигаемое преимущество крайне незначительно и общая выживаемость, показанная в исследованиях химиотерапевтических режимов, не превышает 8–10 месяцев, даже при использовании схем с включением пеметрекседа [54, 55].

Наиболее интересной, с точки зрения лечения неоперабельного НМРЛ, представляется терапия, направленная на подавление молекул, идентифицированных до этого как основные участники патогенеза опухолевых клеток. Данный вид лекарственного противоопухолевого лечения получил название – таргетная терапия. Несмотря на большое число идентифицированных на настоящий момент мишеней для прицельного блокирования с помощью синтезированных субстанций, наибольшему клиническому изучению подверглись ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста и сосудисто-эндотелиального фактора роста [26].

Ангиогенез – это процесс формирования сосудов, стимулируемый внутренними факторами организма. В нормальном состоянии ангиогенез связан при развитии плаценты, заживлении тканей и многих других процессах, связанных с формированием тканей. Концепция аутокринной стимуляции ангиогенеза опухолевыми клетками была впервые предложена в 30-е годы прошлого века и получила название «опухолевого ангиогенеза». Вскоре после возникновения этой теории было высказано предположение о возможности использования сигнальных молекул, участвующих в ангиогенезе, как мишеней для противоопухолевой терапии. Данное предположение основывалось на предклинических данных о том, что подавление этого процесса может привести к замедлению роста опухоли за счет снижения питания ткани, а также предотвратить возникновение гематоген-

ных метастазов [13]. С тех пор изучение ангиогенеза велось крайне активно, были исследованы многие проангиогенные факторы, выделяемые опухолевыми и стромальными клетками, изучены методы блокирования их действия.

С точки зрения молекулярных изменений, ангиогенез является комплексным процессом. Для формирования новых сосудов необходимо разнонаправленное изменение нескольких сигнальных каскадов. Несмотря на то, что начальной точкой является активация индуцированного гипоксией фактора 1 альфа (HIF-1alpha - hypoxia-inducible factor-1alpha), который в свою очередь приводит в активное состояние сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), множество других клеточных и внеклеточных факторов являются незаменимыми для этого процесса [29].

Одним из наиболее хорошо изученных факторов, участвующих в ангиогенезе, является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и, в частности, его подтип VEGF-A. Данный белок является ростовым фактором, стимулирующим пролиферацию, выживание клеток как в условиях гипоксии, так и при нормальном обеспечении кислородом. Помимо участия в формировании сосудов в ответ на изменение внешних для опухолевой клетки факторов, была показана его роль в ингибировании апоптоза и регуляции проницаемости клеток эндотелия сосудов.

После связывания VEGF с рецептором происходит активация нижележащих сигнальных молекул, включающих фосфолипазу С-гамма (ФЛС-гамма), протеинкиназу С, Raf и MAP сигнальных каскадов, PI3K и FAK путей, что приводит к усилению в эндотелиоцитах пролиферации, миграции и выживаемости. Большинство сигнальных молекул, передающих активацию от тирозин-киназы рецептора, представляют собой пептиды с гомологией Src 2 (SH2). Объединение фосфорилированного домена тирозин-киназы с доменом SH2 сигнального протеина приводит к фосфорилированию и активации эффекторного протеина. К тому же, соединение тирозин-киназы с данными пептидами способствует образованию сайтов для прикрепления других сигнальных молекул. ФЛС-гамма, являясь одним из таких пептидов, содержащим SH2 домен, часто участвует в сигнальных каскадах VEGFR всех типов. ФЛС-гамма фосфорилирует протеинкиназу С, которая, в свою очередь, активирует множество нижележащих киназ.

В ткани легкого эндотелиоциты микрососудов продуцируют VEGF в значительных количествах, что является важным аутокринным фактором, поддерживающим гомеостаз ткани и функционирование эндотелия [67]. Кроме того, тонкие взаимодействия между эндотелиальными клетками, VEGF и эмбриональными мезенхимальными клетками легких являются ключевым фактором полноценного их созревания [3]. В предклинических исследованиях показано, что высокий уровень VEGF, выявленный в клетках НМРЛ, коррелирует с негативным прогнозом заболевания [23, 61].

Ангиогенный сигнальный каскад VEGF может быть блокирован на нескольких уровнях. В настоящее время изучению в клинике подвергаются две концепции: блокирование связывания VEGF с рецептором на поверхности клетки при помощи специфичных антител или сложных протеинов-ловушек для VEGF и ингибирование внутриклеточной передачи сигнала при помощи низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназ.

Первым антиангиогенным препаратом, изученным при НМРЛ, был бевацизумаб – моноклональное антитело к VEGF. Еще в 2004 году было проведено исследование 2-ой фазы, в котором больные с III и IV стадиями заболевания рандомизировались в группы с бевацизумабом и без него. В отличие от применения бевацизумаба при колоректальном раке, при НМРЛ использовались более высокие дозы препарата – 7,5 мг/кг и 15 мг/кг. Первичными целями исследования были время до прогрессирования опухоли и частота объективных ответов. Дополнение терапии наибольшей дозой бевацизумаба привело к значительному увеличению времени до прогрессирования опухоли – 7,4 месяца, а частота объективных ответов достигла 31,5%.

Первым исследованием, явившимся основой для рекомендации бевацизумаба в стандарт терапии первой линии НМРЛ, была работа, проведенная ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [53]. 878 пациентов неоперабельным НМРЛ были рандомизированы для получения стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом в комбинации с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг и без него. Цели, поставленные в данной работе, были достигнуты - общая выживаемость, время до прогрессирования опухоли и частота объективных ответов были значительно выше в группе с таргетным препаратом. Помимо стандартного для Северной Америки дуплета, включающего таксаны и препараты платины, дополнение его бевацизумабом было изучено и с другими широко используемыми режимами, такими как: цисплатин с гемцитабином или пеметрекседом. В большинстве этих работ было показано, что использование антитела к VEGF приводит к улучшению результатов лечения [49].

В настоящее время активно изучается новый подход к блокированию VEGF, основанный на создании генетически модифицированных протеинов, функционирующих как ловушки для VEGF, называемых также фузионными [32]. Первым препаратом этого класса стал афлиберцепт, который блокирует с высокой аффинностью и VEGF, и протеин биосинтеза фосфатидилинозитол-гликана класса F (PIGF). Молекула этого препарата состоит из доменов, гомологичных VEGFR1 и VEGFR2, а также Fc фрагмента IgG человека. На настоящий момент есть данные об удовлетворительной переносимости афлиберцепта у больных НМРЛ, резистентных к производным платины и эрлотинибу. Проводится исследование сравнительной эффективности афлиберцепта и доцетаксела с монотерапией доцетакселом у больных, резистентных к препаратам платины [2].

Интересно, что наряду с блокируем VEGF были произведены попытки таргетного воздействия и на другие механизмы опухолевого ангиогенеза с помощью мультитирозин-киназных ингибиторов [34]. Одним из них является сунитиниб - низкомолекулярный мультитаргетный ингибитор. Мишени данного препарата включают 1-ый и 2-ой рецепторы VEGF, фетальный печеночный тирозин-киназный рецептор 3 (fetal liver tyrosine kinase receptor 3 – FLT3), рецептор фактора стволовых клеток (stem cell factor receptor – SCF или KIT), альфа и бета рецепторы тромбоцитарного фактора роста (platelet derived growth factor receptor-alpha/beta) [1, 37]. В настоящее время этот препарат одобрен для клинического применения при метастатическом раке почки. В связи с наличием предклинических данных о потенциальной эффективности сунитиниба на клеточных линиях НМРЛ были произведены попытки его использования у больных, резистентных к производным платины. В исследованиях 2-й фазы клиническая эффективность оказалась сопоставимой со стандартной химиотерапией второй линии – 11,1%. Однако, попытки использования сунитиниба в комбинации с цитостатическими препаратами, например карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом в исследовании SABRE-L были прекращены до окончания набора пациентов в связи с выраженной токсичностью комбинированного режима и сунитиниба [36]. Дальнейшее изучение было прервано в связи с сосудистой и гематологической токсичностью.

Другим низкомолекулярным таргетным антиангиогенным препаратом, изученным при НМРЛ, является сорафениб. Данный препарат обладает способностью блокировать VEGFR-2, VEGFR-3, KIT и FLT-3 [48]. Являясь стандартным для терапии гепатоцеллюлярной карциномы и метастатического почечно-клеточного рака, сорафениб активно изучается при НМРЛ. В качестве примера нетривиального дизайна, направленного на ускорение поиска потенциально активных препаратов, можно привести исследование, названное «окно возможности» («window of opportunity»). В ходе работы больные, не получавшие ранее лекарственного лечения по поводу метастатического НМРЛ, получали стандартный режим сорафениба – 400 мг 2 раза в сутки. При этом, в связи с недостатком данных для изучения сорафениба в первой линии терапии, и как следствие этого во избежание проведения заведомо неэффективного лечения, обследования проводились еженедельно в течение первых 2-х циклов. В случае прогрессирования заболевания больные быстро начинали стандартную химиотерапию первой линии. На первом этапе в исследование были включены 25 пациентов. Медиана времени до прогрессирования опухоли на фоне терапии сорафенибом составила 2,9 месяцев, а общая частота объективных ответов – 12%. В связи с тем, что при промежуточном анализе результатов первого этапа цели исследования не были достигнуты, дальнейший набор не проводился. В последующее двойное-слепое рандомизированное исследование второй фазы включались больные, получившие две и более линии ле-

карственного лечения. Из 342 пациентов, получавших сорафениб в рамках данной работы, у 97 наблюдалась стабилизация заболевания, в связи с чем, согласно плану исследования, они рандомизировались в группы, продолжавшие принимать сорафениб и в группу плацебо [29]. В результате этой работы было показано, что использование сорафениба увеличивает медиану времени до прогрессирования опухоли (3,8 против 2,0 месяцев, $p=0,01$). Данные о принципиальной эффективности сорафениба при НМРЛ послужили основой для инициации нескольких крупных проектов по его изучению в комбинации с различными режимами цитостатической терапии. В качестве примера можно привести исследование третьей фазы ESCAPE, в котором мультитаргетный ингибитор изучался совместно с карбоплатином и паклитакселом [29]. К сожалению, промежуточный анализ не показал увеличения медианы общей выживаемости, что являлось первичной целью исследования.

В течение многих лет предклинического изучения опухолевого ангиогенеза была неоднократно отмечена тесная связь сигнального каскада VEGFR с другим важнейшим для НМРЛ каскадом – EGFR [12]. Вандетаниб является мультитаргетным препаратом, блокирующим ангиогенез посредством ингибирования VEGFR-2 и EGFR. В связи с возможностью блокирования двух параллельных путей, участвующих в ангиогенезе, данный препарат теоретически должен был обладать более выраженным ингибирующим эффектом на формирование новых сосудов в опухоли [68]. Однако клиническое его изучение не выявило эффекта улучшения у больных НМРЛ. Так, двойное слепое исследование, проведенное в Японии, показало частоту объективных ответов – 17,6%, 5,6% и 16,7% для 100, 200 и 300 мг препарата соответственно [28]. Следующим шагом было сравнение монотерапии вандетанибом, комбинированного режима паклитаксел + карбоплатин и одновременного использования вандетаниба, карбоплатина и паклитаксела [25]. Оценка промежуточных результатов показала неэффективность монотерапии вандетанибом, соответственно набор в эту группу был прекращен. По окончании исследования терапия вандетанибом вместе с химиотерапией также не привела к увеличению медиан времени до прогрессирования опухоли и общей выживаемости.

В настоящее время накапливаются данные об использовании вандетаниба во второй линии терапии. Так, работа по изучению эффективности этого препарата у платино-резистентных пациентов выявила увеличение общей выживаемости с 12 до 18,7 недель ($p=0,037$), получаемое при дополнении доцетаксела вандетанибом [24]. Наряду с этим, исследование (III фаза - ZEAL) пеметрекседа и комбинации пеметрекседа с вандетанибом не показало улучшения аналогичного показателя [40]. В прямом сравнительном анализе вандетаниба с эрлотинибом, одобренным для применения во второй и последующих линиях терапии НМРЛ, также не выявлено преимуществ первого в отношении общей выживаемости.

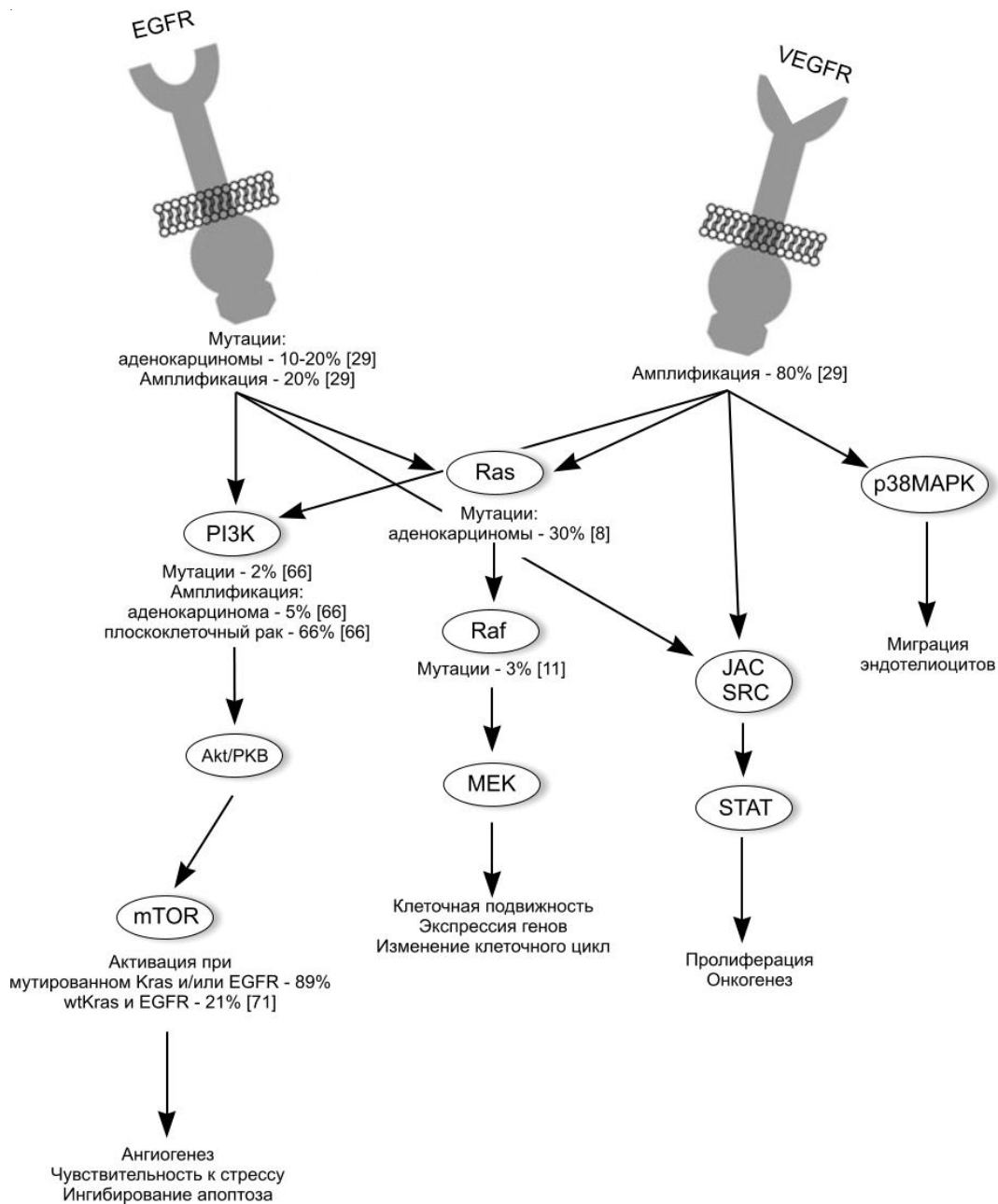


Рис.1. Спектр и частота молекулярных изменений основных патогенетических сигнальных каскадов НМРЛ.

Другим сигнальным каскадом, активно задействованным в патогенезе НМРЛ, является путь, начинающийся с рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (рис. 1). Участники этого каскада и, в частности, сам рецептор в настоящее время являются наиболее притягательными для исследования и одновременно наиболее изученными мишенями в разработке противоопухолевых препаратов. За последнее десятилетие синтезировано более десятка субстанций, блокирующих передачу сигналов по каскаду, активизирующемуся за счет этого рецептора.

Одним из принципиальных уровней регуляции активности сигнальных каскадов является внутриклеточный тирозин-киназный домен. Киназы, также называемые фосфотрансферазами, были открыты в начале 1980-х, и незамедлительно идентифицированы как основные ре-

гуляторы важнейших процессов клеточного цикла, метаболизма, роста и пролиферации. Основной функцией этих ферментов является перенос фосфатной группы с высокоэнергетичного донора, например АТФ, на специфичный субстрат. Из 518 известных протеин-киназ 90 принадлежат к группе тирозин-киназ [35]. В свою очередь группа тирозин-киназ состоит из 30 семейств, таких как рецепторы эндотелиально-сосудистого фактора роста (VEGFR), FGFR и других. Помимо выделения семейств, тирозин-киназы могут быть разделены по принципу локализации на рецепторные и нереперторные, также называемые цитоплазматическими. Фосфорилирование рецепторных тирозин-киназ, расположенных под клеточной мембраной, является универсальным механизмом передачи сигнала внутрь клетки. Мономер рецепто-

ра тирозин-киназ состоит из N-конца, представляющего внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранного домена и C-конца, содержащего в себе внутриклеточный домен с тирозин-киназной активностью. Киназный домен рецептора имеет билобарную структуру. При этом АТФ-связывающий регион расположен между N- и C-концевыми долями. В свою очередь, АТФ-связывающий регион условно разделен на 3 подгруппы: адениновый, сахарозный и фосфатсвязывающий регионы. С-конец киназы содержит активирующую петлю, которая может приобретать несколько конформационных форм. В «выключенном» состоянии активирующая петля имеет гидрофобный карман рядом с АТФ-связывающим доменом.

Вслед за взаимодействием лиганда и внеклеточного домена, связывание внутриклеточного домена с АТФ индуцирует гомо- и гетеродимеризацию рецептора. Последующая активация тирозин-киназы приводит к вовлечению многочисленных нижележащих сигнальных каскадов, которые приводят к реализации клеточных процессов пролиферации.

Регуляция и ингибирование активности тирозин-киназ реализуется посредством нескольких механизмов. Среди них особую роль играют ингибиторные белки, например тирозин-фосфатазы, которые могут дефосфорилировать сегменты тирозин-киназного домена, а также лиганды, связанные с рецептором.

Впервые роль EGFR как онкогена была показана в геноме вирусного птичьего эритроblastоза – трансформирующего ретровируса, вызывающего лейкемию в предшественниках эритроцитов – эритролейкемию. При анализе гена, кодирующего этот протеин, было выявлено, что в нем отсутствуют домены, имеющиеся в гене эпидермального фактора роста (EGF) и отвечающие за внешнюю регуляцию активности фермента. Имеено этим была обусловлена нечувствительность опухолевых клеток, например клеток лейкоза, к экзогенным регулирующим факторам [27].

Таким образом, сейчас очевидно, что сигнальный каскад представляет собой сеть, состоящую из множества

молекул, тесно взаимодействующих друг с другом. При этом, каждый из участников этих взаимодействий может играть несколько, иногда противоположных, ролей.

На настоящий момент выявлено несколько активирующих мутаций (рис. 2), приводящих к постоянному фосфорилированию этого фермента, и, соответственно, выделению факторов активации нижележащих сигнальных молекул независимо от сигналов, поступающих от рецептора [69]. Мета-анализ более чем 3303 исследованных на наличие мутаций образцов, полученных от больных НМРЛ, показал, что наиболее часто встречаются делеции в 19 экзоне гена EGFR – 48,2%; вторыми по частоте возникновения – замены в 21 кодоне, и, в частности, L858R.

Важно отметить, что мутации по-разному изменяют конформацию тирозин-киназы, что отражается как на сигнальной активности, так и на чувствительности к низкомолекулярным ингибиторам тирозин-киназ. Исследования *in vitro* показали, что наиболее активное фосфорилирование происходит в тирозин-киназах, содержащих мутацию L858R, в то время как наиболее чувствительными к ингибиторам тирозин-киназ являются клетки, содержащие делецию в 19 экзоне EGFR [69].

На настоящий момент в клинической практике используются два низкомолекулярных ингибитора EGFR: gefitinib и erlotinib.

Начало клинического изучения gefitiniba было положено в 2003 году, когда в исследовании II фазы было показано, что частота объективных ответов и общая выживаемость среди всех пациентов НМРЛ на фоне терапии gefitinibом сравнимы с результатами, полученными от проведения стандартной цитостатической терапии второй линии [15, 31, 58]. Эффективность препарата, а также его умеренная токсичность были впоследствии подтверждены в двух крупных исследованиях: IDEAL-1, проведенном на азиатской популяции больных, и IDEAL-2 – на северо-американской популяции [15, 31]. Однако, проведенное впоследствии рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы (ISEL), включившее более 1500 больных рефрактерным к стандартной терапии НМРЛ, не выявило увеличе-

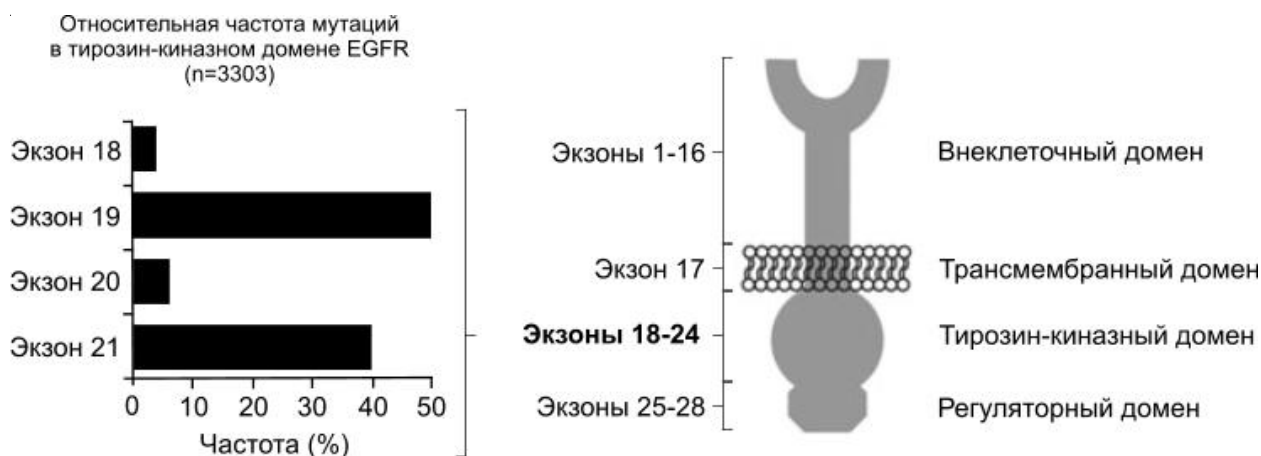


Рис. 2. Слева – частота различных мутаций в гене EGFR. Справа – соответствие кодирующих участков гена ErbB-1 функциональным доменам рецептора EGFR.

ния общей выживаемости в группе, получавшей исследуемое лечение (медиана общей выживаемости составила 5,6 месяцев против 5,1 месяца в группе контроля, $P=0,087$) [63]. Негативные результаты последнего привели к исключению терапии второй линии из показаний к применению gefитиниба, что означало практически полное прекращение использования этого препарата в Северной Америке и Европе.

Наряду с этим, проводилось изучение другого аналогичного препарата – эрлотиниба. Вслед за положительными результатами исследований второй фазы [47], было проведено крупное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование третьей фазы (NCIC BR21), в котором было показано значительное преимущество как в общей выживаемости (6,7 против 4,7 месяцев), так и в одно-годовой выживаемости (31% против 22%) относительно плацебо [59]. Следствием этих исследований было разрешение к использованию эрлотиниба для терапии диссеминированного НМРЛ во второй и третьей линии.

Причины для столь различных результатов исследований препаратов, обладающих одинаковым механизмом действия и сходной химической структурой, были, вероятно, в ошибках в дизайне исследования ISEL. Так, критерии включения в данное исследование подразумевали ранний рецидив заболевания, что могло быть фактором селекции больных с более агрессивным течением болезни. Наряду с этим, эрлотиниб использовался в максимально переносимой дозе, по данным, полученным в исследовании первой фазы, в то время как gefитиниб – в дозе значительно меньшей, чем максимально переносимая [7].

В связи с важной ролью химиотерапии в лечении НМРЛ уже на ранних этапах изучения низкомолекулярных ингибиторов EGFR были предприняты попытки сочетания последних со стандартными схемами цитостатических препаратов. С точки зрения биологического эффекта, одновременное использование двух различных подходов представлялось крайне перспективным. Во-первых, воздействие на опухолевые клетки с помощью двух различных механизмов: нарушения репарации ДНК и блокирования сигнального каскада EGFR, теоретически снижало вероятность развития резистентности к обоим классам препаратов [4, 6, 43]. Во-вторых, предклинические работы показали, что использование низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназ потенцирует эффект цитостатических препаратов, в том числе за счет угнетения процессов репарации индуцированных химиопрепаратами повреждений ДНК [10, 14]. Однако, несмотря на интригующие биологические предпосылки и обнадеживающие результаты предклинических исследований, четыре крупных рандомизированных исследования третьей фазы, включившие в общей сложности более 4000 пациентов, не выявили улучшения клинических показателей при дополнении стандартной химиотерапии низкомолекулярными ингибиторами тирозин-киназ [2, 16, 22, 23]. Главной причиной неудач этого комбинированного подхода являлось отсутствие селекции боль-

ных на основании молекулярных маркеров чувствительности, например, амплификации EGFR или наличия активирующих мутаций в гене *ErbB-1*. Однако на момент инициации описанных исследований предиктивная роль молекулярных маркеров была изучена недостаточно. Другой причиной, которая могла нивелировать эффект таргетной терапии, возможно, был потенциальный антагонизм с цитостатическими препаратами. Так, на предклинических моделях показано, что терапия ингибиторами тирозин-киназ вызывает задержку цикла в G1 фазе, что может негативно влиять на эффективность цикл-специфических химиопрепаратов [2].

Одним из условий таргетной терапии является идентификация популяции больных, имеющих мишень. Предпосылками для изучения таргетного маркера при НМРЛ был ошеломляющий успех терапии иматинибом при хроническом миелолейкозе. Идентификация ключевого молекулярного изменения в опухолевых клетках, а именно транслокации BCR-ABL, послужила значительным толчком к развитию аналогичного подхода при НМРЛ. Так, несмотря на отсутствие корреляции между эффектом таргетных ингибиторов EGFR и экспрессией EGFR на поверхности опухолевых клеток, показанное в ранних работах, изучение факторов чувствительности было продолжено [2]. Уже на начальных клинических этапах многими исследователями было отмечено, что развитие драматически выраженного эффекта наиболее вероятно у женщин, лиц азиатской расы, больных с опухолью железистого, и, в частности, бронхиолоальвеолярного строения, а также никогда не куривших пациентов [2, 15]. Секвенирование гена *ErbB-1*, проведенное у больных с выраженным регрессом опухоли на фоне терапии gefитинибом и эрлотинибом, выявило наличие мутаций, локализующихся вокруг 18-21 доменов [2, 33, 45]. Как было отмечено выше, функциональные изменения в работе EGFR, вызванные наличием этих мутаций, определяют патогенез опухолевых клеток, несущих данные молекулярные нарушения.

Для подтверждения клинической значимости предиктивных свойств активирующих мутаций EGFR было проведено несколько исследований по определению эффективности низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназ у селектированных по разным признакам больных. В частности, в связи с высокой стоимостью определения мутационного статуса EGFR, включение пациентов производилось на основании описанных ранее клинических признаков, с последующим ретроспективным генетическим анализом. Большинство подобных работ показали, что частота объективных ответов у больных носителей активирующих мутаций составляет более 60%, в то время как с диким типом гена – не превышает 10% [5, 9, 19, 38, 57, 62]. В ряде исследований показано, что высокая клиническая эффективность также сопровождается увеличением общей выживаемости, по некоторым данным, до 30 месяцев [19, 39].

Накопившиеся к определенному моменту данные о высокой эффективности gefитиниба и эрлотиниба у

селектированных по наличию мутации больных привело к необходимости подтверждения клинической значимости этого открытия в крупных исследованиях. Так, включение больных в исследование IPAS, проведенное на азиатской популяции, в связи с невозможностью проспективного определения мутационного статуса производилось на основании клинических признаков чувствительности к ингибиторам тирозин-киназы EGFR: морфологической картине аденокарциномы, отсутствия курения в анамнезе. Рандомизация больных производилась на 2 группы: стандартная химиотерапия по схеме паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC 5-6 в 1-ый день трехнедельного цикла и gefитиниб 250 мг/сут внутрь постоянно. Первичной целью работы было сравнение между группами времени до прогрессирования опухоли. Несмотря на отсутствие проспективного определения мутаций EGFR и селекции больных на основании этого фактора, исследование обладало необходимой статистической мощностью для определения различий во времени до прогрессирования среди больных с мутированным вариантом EGFR.

Среди всех больных, включенных в исследование, частота объективных ответов была статистически выше в группе, получавшей gefитиниб (43% против 32,2%; $p < 0,001$). Однако, аналогичный анализ, проведенный с учетом мутационного статуса EGFR, выявил качественные различия в частоте объективных регрессов опухоли между группами с мутированным и диким типом EGFR – 71,2% против 1,1% соответственно.

Важным результатом данной работы представляется заключение о выраженном влиянии лечения на продолжительность общей выживаемости в зависимости от наличия мутаций EGFR. Так, в группе с мутированным EGFR время до прогрессирования опухоли было значительно больше у больных, получавших тирозин-киназный ингибитор, чем цитостатическую терапию ($p < 0,001$). В то же время в группе с диким типом гена, применение стандартной химиотерапии было ассоциировано с большей медианой до прогрессирования опухоли. Таким образом, по результатам этой работы было показано, что большинство клинических показателей эффективности лечения, включая и первичную цель – время до прогрессирования опухоли, статистически значимо отличались в пользу использования gefитиниба у больных с мутацией EGFR.

Аналогичные результаты были получены также в двух других исследованиях на азиатской популяции больных. Единственной работой, проведенной в Европе и подтвердившей целесообразность скрининга больных аденокарциномой легкого на наличие мутаций EGFR, на настоящий момент является исследование Rosell и соавт. Анализ 350 больных носителей мутации в гене ErbB-1, получавших терапию эрлотинибом, выявил частоту объективных ответов 70,6%, сопоставимую с таковой у больных азиатского происхождения. Результаты исследования показали, что время до прогрессирования опухоли, а также общая выживаемость больных, получавших лечение в

рамках этого исследования, в значительной степени превосходят таковые для стандартного лечения цитостатическими препаратами (14 и 27 месяцев против 5-ти и 12 месяцев соответственно) [51, 55].

Другим важным вопросом, на который помогли ответить крупные, в том числе рандомизированные, исследования, является вопрос о различной чувствительности к ингибиторам тирозин-киназ опухолей с различными мутациями EGFR. Все проведенные исследования подтвердили корреляцию между более слабым ответом на лечение и наличием точечной мутации в 21 экзоне (OR 1,92; 95% ДИ, 1,19 – 3,10, $p = 0,02$).

Интересно, что мета-анализ исследований влияния gefитиниба и эрлотиниба на время до прогрессирования опухоли выявил большее влияние на этот показатель эрлотиниба (13,2 месяца против 9,8 месяца) [46].

На основании более чем 5-летнего изучения особенностей НМРЛ с мутацией EGFR, в настоящее время можно однозначно говорить о необходимости выделения новой нозологической единицы, имеющей принципиально иное происхождение и клиническое течение [46].

Наряду с использованием низкомолекулярных ингибиторов EGFR разработаны и другие подходы к блокированию сигнального каскада EGFR и связанных с ним эффектов в опухолевых клетках. Одним из таковых является создание моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену рецептора. Основным среди подобных препаратов, изученных при НМРЛ, является цетуксимаб. Предклиническое изучение цетуксимаба показало его способность ингибировать рост клеточных линий НМРЛ, а также синергитическую противоопухолевую активность при использовании вместе с традиционными цитостатическими препаратами [70].

Оптимистичные результаты предклинических испытаний послужили основанием для проведения исследований этого препарата в клинической практике. Так, в исследовании I/II фазы комбинация цетуксимаба с паклитакселом и карбоплатином обладала 65% частотой клинических ответов (частичный регресс + стабилизация заболевания) [52, 64]. Медиана времени до прогрессирования, общая выживаемость и одно-годовая выживаемость в этом исследовании составили 5 месяцев, 11 месяцев и 40%, соответственно. Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве химиотерапевтической составляющей гемцитабина и карбоплатина, винорельбина и цисплатина [50]. Все эти обнадеживающие данные привели к проведению исследования III фазы, которое получило название FLEX и включило в себя более 1125 больных НМРЛ с гиперэкспрессией EGFR. Все больные получали стандартную химиотерапию по схеме цисплатин + винорельбин, при этом в экспериментальной группе был добавлен цетуксимаб. Как показала данная работа, использование исследуемого режима приводит к увеличению медианы общей выживаемости больных с 10,1 месяца до 11,3, а однолетней выживаемости с 42% до 47%. Различий во времени до прогрессирования опухоли между двумя группами получено

не было. На основании этого исследования цетуксимаб был рекомендован для первой линии терапии неоперабельного рака легкого в комбинации с цисплатином и винорельбином при условии гиперэкспрессии EGFR в опухоли.

Исследования цетуксимаба при резистентном НМРЛ показали эффективность, аналогичную доцетакселу, пеметрекседу и эрлотинибу, уже одобренным для применения у резистентных к первой линии терапии больных. Так, при использовании цетуксимаба была показана эффективность 4,5%, при этом у 30,3% наблюдалась стабилизация заболевания [20].

В настоящее время находятся на стадии планирования и проводятся несколько новых клинических испытаний, включающих цетуксимаб в комбинации с другими цитостатическими и таргетными препаратами.

Кроме рецептора эпидермального фактора роста и входящей в его состав тирозин-киназы исследованы и другие мишени этого сигнального каскада. Среди них человеческая мишень рапамицина (mTOR), который играет ключевую роль при активировании фосфатидилинозитол 3 киназы (PI3K) и Akt. Разработанный на настоящий момент пероральный ингибитор mTOR эверолимус, зарегистрирован для лечения рефрактерного метастатического почечно-клеточного рака [41]. В ходе первой фазы исследования эверолимус продемонстрировал значительную активность при НМРЛ, однако последующая вторая фаза монотерапии показала его неэффективность [17; 44]. Учитывая двух-шаговый дизайн исследования, а также в связи с недостаточностью эффективности на первом этапе, исследование было завершено преждевременно. Тем не менее, несмотря на недостаточную активность эверолимуса в монотерапии, продолжается изучение препарата в комбинации с эрлотинибом и gefитинибом [30].

Активное изучение молекулярно-генетических особенностей НМРЛ выявило ряд альтернативных сигнальных каскадов, участвующих в функционировании опухолевых клеток и влияющих на приобретение ими характерных для малигнизированных клеток свойств.

Исследования IGF-1R велись параллельно с изучением сигнального каскада рецептора эпидермального фактора роста. Предклинические работы показали, что при НМРЛ экспрессия этого рецептора выявляется почти в 70% случаев. Среди препаратов, блокирующих пе-

редачу сигнала по этому пути, выделяется CP-751,871 (фигитумумаб), исследованный в комбинации с паклитакселом и карбоплатином у больных, не получавших ранее лекарственной терапии [29]. По результатам этой работы было инициировано исследование III фазы у больных с плоскоклеточной морфологической формой. Однако, результаты промежуточного анализа показали недостаточную эффективность препарата, что привело к досрочному закрытию исследования [29]. Тем не менее, большое число препаратов, направленных на блокирование этого рецептора находятся на стадии клинического изучения. Подавляющее большинство как моноклональных антител, таких как IMC-A12, EM164, R1507, так и низкомолекулярных препаратов находится на стадии ранних клинических исследований.

PF-02341066 представляет низкомолекулярный ингибитор тирозин-киназного домена MET [65]. Интересно, что разработанный с целью блокирования MET, препарат показал активность и в блокировании ALK. Данная особенность представляется крайне важной в связи с тем, что выявленный ранее EML4-ALK может быть ключевым для развития аденокарциномы легкого [60]. Впечатляющие результаты получены в ходе этой работы у больных с НМРЛ с мутацией ALK. Так, из 19 больных с наличием мутации, объективный регресс опухоли наблюдался у 10, а стабилизация заболевания в течение 8 недель у 15. Таким образом, клиническая эффективность составила 79%. При этом побочные явления были умеренными. Полученные данные послужили основой к проведению других исследований этого препарата. Так, в настоящее время проводится изучение PF-02341066 у больных НМРЛ в комбинации с эрлотинибом. Все проводимые исследования, включая и работу третьей фазы, ограничены популяцией больных с мутацией EML4-ALK (около 4% больных) [42].

В заключение необходимо отметить, что накопленные в настоящее время данные говорят о необходимости поиска маркеров чувствительности к уже имеющимся таргетным препаратам. Можно предположить, что аналогично gefитинибу при опухолях с мутациями EGFR в дальнейшем больные будут селективироваться для лечения каждым из препаратов на основании совокупности молекулярных изменений.

Список литературы

1. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer // *Mol Cancer Ther.* – 2003. – Vol.2. – P.471-478.
2. Aita M, Fasola G, Defferrari C. et al. Targeting the VEGF pathway: antiangiogenic strategies in the treatment of non-small cell lung cancer // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2008. – Vol.68. – P. 183-196.
3. Akeson AL, Greenberg JM, Cameron JE. et al. Temporal and spatial regulation of VEGF-A controls vascular patterning in the embryonic lung // *Dev. Biol.* – 2003. – Vol.264. – P.443-455.
4. Azzariti A, Xu JM, Porcelli L. et al. The schedule-dependent enhanced cytotoxic activity of 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) in combination with Gefitinib (Iressa, ZD1839) // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol.68. – P.135-144.
5. Bell D.W., Lynch T.J., Haserlat S.M. et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.8081-8092.

6. Benbar M, Engelberg D, Levitzki A. Cisplatin-induced activation of the EGF receptor // *Oncogene*. – 2002. – Vol.21. – P.8723-8731.
7. Blackball F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? // *Lancet Oncol*. – 2006. – Vol.7. – P. 499-507.
8. Brose M.S., Volpe P, Feldman M. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma // *Cancer. Res.* – 2002. – Vol.62. – P.6997-7000.
9. Cappuzzo F, Hirsch Fr, Rossi E. et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol.97. – P.643-655.
10. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R. et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – Vol.6. – P.2053-2063.
11. Davies H, Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature*. – 2002. – Vol.417. – P.949-954.
12. Ellis L.M. Current overview of angiogenesis inhibitors // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol.2. – P.494-496, 520.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol.285. – P.1182-1186.
14. Friedmann B, Caplin M, Hartley J.A. et al. Modulation of DNA repair in vitro after treatment with chemotherapeutic agents by the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib (ZD1839) // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – Vol.10. – P. 6476-6486.
15. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.2237-2246.
16. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.1539-1544.
17. Gridelli C, Rossi A, Morgillo F. et al. A randomized phase II study of pemetrexed or RAD001 as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients: treatment rationale and protocol dynamics // *Clin. Lung. Cancer.* – 2007. – Vol.8. – P.568-571.
18. Grossi F, Aita M, Defferrari C. et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach // *Oncologist.* – 2009. – Vol.14. – P.497-510.
19. Han S.W., Kim T.Y., Hwang P.G. et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.2493-2501.
20. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R. et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.5253-5258.
21. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355. – P.1763-1771.
22. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P. 5892-5899.
23. Herbst R.S., Sandler A.B. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? // *Oncologist.* – 2004. – Vol.9 (Suppl. 1). – P.19-26.
24. Heymach J.V., Johnson B.E., Prager D. et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.4270-4277.
25. Heymach J.V., Paz-Ares L., De Braud F. et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.5407-5415.
26. 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.
27. Katznel J.A., Fanucchi M.P., Li Z. Recent advances of novel targeted therapy in non-small cell lung cancer // *J. Hematol. Oncol.* – 2009. – Vol.2. – P.2.
28. Kiura K, Nakagawa K, Shinkai T et al. A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol.3. – P.386-393.
29. Korpanty G, Smyth E, Sullivan L.A. et al. Antiangiogenic therapy in lung cancer: focus on vascular endothelial growth factor pathway // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2010. – Vol.235. – P.3-9.
30. Kreisl T.N., Lassman A.B., Mischel P.S. et al. A pilot study of everolimus and gefitinib in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM) // *J. Neurooncol.* – 2009. – Vol.92. – P.99-105.
31. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial // *JAMA.* – 2003. – Vol.290. – P.2149-2158.
32. Lau S.C., Rosa D.D., Jayson G. Technology evaluation: VEGF Trap (cancer), Regeneron/sanofi-aventis // *Curr. Opin. Mol. Ther.* – 2005. – Vol.7. – P.493-501.

33. Lynch T.J., Bell D.W., 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.
34. Lynch T.J., Jr., Blumenschein G.R., Jr., Engelman J.A. et al. Summary statement novel agents in the treatment of lung cancer: Fifth Cambridge Conference assessing opportunities for combination therapy // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol.3. – P.107-112.
35. Manning G., Whyte D.B., Martinez R. et al. The protein kinase complement of the human genome // *Science.* – 2002. – Vol.298. – P.1912-1934.
36. Mayer E.L., Dhakil S., Patel T. et al. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2010.
37. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol.9. – P.327-337.
38. Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.2513-2520.
39. Mitsudomi T., Steinberg S.M., Oie H. et al. Ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent // *Cancer Res.* – 1991. – Vol.51. – P.4999-5002.
40. Morabito A., Piccirillo M.C., Falasconi F. et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions // *Oncologist.* – 2009. – Vol.14. – P.378-390.
41. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // *JAMA.* – 2006. – Vol.295. – P.2516-2524.
42. Nguyen K.S., Kobayashi S., Costa D.B. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway // *Clin. Lung Cancer.* – 2009. – Vol.10. – P.281-289.
43. Nyati M.K., Morgan M.A., Feng F.Y. et al. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – Vol.6. – P.876-885.
44. O'Donnell A., Faivre S., Burris H.A. 3rd et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.1588-1595.
45. Pao W., Miller 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 U S A.* – 2004. – Vol.101. – P.13306-13311.
46. Paz-Ares L., Soulieres D., Melezinek I. et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – Vol.14. – P.51-69.
47. Perez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A. et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.3238-3247.
48. Peters H., Newell S.J., Obbrai M. Impact of assisted reproduction techniques on neonatal care // *Lancet.* – 1991. – Vol.337. – P.797.
49. Reck M., Von Pawel J., Zatloukal P. et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1227-1234.
50. Robert F., Blumenschein G., Herbst R.S. et al. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.9089-9096.
51. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. – P.958-967.
52. Rosell R., Robinet G., Szczesna A. et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.362-369.
53. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355. – P.2542-2550.
54. Scagliotti G.V., Parikh P., Von Pawel J. et al. 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. – P.3543-3551.
55. Schiller Jb., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol.346. – P.92-98.
56. Sculier J.P., Meert A.P. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol.3. – P.320; author reply 320-320; author reply 322.
57. Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.2442-2449.

58. *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R. et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P. 2095-2103.
59. *Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T. et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353. – P. 123-132.
60. *Soda M, Choi YL, Enomoto M. et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature.* – 2007. – Vol. 448. – P. 561-566.
61. *Stefanou D, Batistatou A, Arkoumani E. et al.* 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. – P. 37-42.
62. *Takano T, Obe Y, Sakamoto H. et al.* Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P. 6829-6837.
63. *Thatcher N, Chang A, Parikh P. et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.1527-1537.
64. *Thienelt C.D, Bunn PA, Jr, Hanna N. et al.* Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P. 8786-8793.
65. *Timofeevski SL, Mctigue MA, Ryan K. et al.* Enzymatic characterization of c-Met receptor tyrosine kinase oncogenic mutants and kinetic studies with aminopyridine and triazolopyrazine inhibitors // *Biochemistry.* – 2009. – Vol.48. – P. 5339-5349.
66. *Toulany M, Kehlbach R, Florczak U. et al.* Targeting of AKT1 enhances radiation toxicity of human tumor cells by inhibiting DNA-PKcs-dependent DNA double-strand break repair // *Mol. Cancer. Ther.* – 2008. – Vol.7. – P. 1772-1781.
67. *Voelkel NF, Vandivier RW, Tudor RM.* Vascular endothelial growth factor in the lung // *Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol.290. – P. L209-221.
68. *Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M. et al.* ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration // *Cancer Res.* – 2002. – Vol.62. – P. 4645-4655.
69. *Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T.* Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer // *Lung. Cancer.* – 2009. – Vol.63. – P. 315-321.
70. *Yang J.C, Haworth L, Sherry RM. et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.349. – P. 427-434.
71. *Yuan R, Kay A, Berg WJ. et al.* Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy // – *J. Hematol. Oncol.* – 2009. – Vol.2. – P.45.