

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.24-006.04-085

Бредер В.В.<sup>1</sup>, Лактионов К.К.<sup>1</sup>, Юдин Д.И.<sup>1</sup>, Хамрина Н.Е.<sup>2</sup>

## ТЕРАПИЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва

*При немелкоклеточном раке легкого выделена особая немногочисленная подгруппа больных, в опухоли которых есть транслокация гена ALK. Измененный ген кодирует синтез патологического белка, ведущего к патологической активации рецептора ALK на мембране опухолевой клетки и злокачественной трансформации. Клинические исследования кризотиниба отметили высокую частоту (> 60%) полных и частичных регрессий при химиорезистентном диссеминированном ALK-позитивном раке легкого; медиана выживаемости без прогрессирования превышает 9 мес. Кризотиниб, конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1, является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения распространенного ALK-позитивного рака легкого. Однако практически неизбежно то, что почти у всех больных, даже при самых выраженных непосредственных эффектах к 24 мес лечения кризотинибом отмечается прогрессирование заболевания, что связано с развитием резистентности опухоли. В настоящее время продолжаются клинические исследования ингибиторов тирозинкиназ второго поколения, таких как церитиниб, алектиниб, AP26113 и др., применение которых возможно при развитии резистентности к кризотинибу.*

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; транслокация гена ALK; ALK-позитивный рак легкого; кризотиниб; церитиниб; алектиниб; резистентность.

**Для цитирования:** Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 4–13.

## THERAPY WITH ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: REALITY AND PROSPECTS

Breder V.V.<sup>1</sup>, Laktionov K.K.<sup>1</sup>, Yudin D.I.I, Hamrina N.E.<sup>2</sup><sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation

*There is highlighted special small subgroup of patients with non-small cell lung cancer who has translocation of gene ALK in tumor. The modified gene encodes a fusion of pathological protein, leading to activation of ALK receptor on the membrane of tumor cells and then malignant transformation. Clinical studies of crizotinib noted a high frequency (> 60%) of complete and partial responses in chemoresistant metastatic ALK-positive lung cancer; median of progression-free survival reached more than 9 months. Crizotinib is the ATP competitive inhibitor of tyrosine kinase receptor like ALK, MET and ROS1, is one of the most effective drugs for the treatment of ALK-positive lung cancer. However, it is almost inevitable that almost all patients, even in the most pronounced immediate effect to 24 months of treatment crizotinib marked progression of the disease, which is associated with the development of tumor resistance. Currently, clinical studies of the second generation inhibitors of tyrosine kinases, such as ceritinib, alectinib, AP26113 etc, are continuing. Their application is possible in case of the development of resistance to crizotinib.*

**Key words:** non-small cell lung cancer; translocation of gene ALK ; ALK-positive lung cancer; crizotinib; ceritinib; alectinib; resistance.

**Citation:** Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 4–13.

Последнее десятилетие в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) происходят принципиальные изменения. И, хотя гистологический подтип опухоли остается важным фактором при выборе режима химиотерапии, сегодня мы знаем, что наличие ключевых повреждений генома опухолевой клетки, таких как активирующие мутации или транслокации предполагает высокую эффективность молекулярно-направленной «таргетной» терапии.

Для корреспонденции: Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния клинических биотехнологий, e-mail: yudinden@mail.ru.

Correspondence to: Denis Yudin – MD, Phd; e-mail: yudinden@mail.ru.

Выбор варианта лечения НМРЛ все чаще определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ ингибиторами тирозинкиназ (иТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) разочаровал. Но неудача только подхлестнула поиск возможных причин все же отмеченных выраженных эффектов у некоторых больных. Оказалось, что препараты иТК EGFR (гефитиниб и эрлотиниб) были эффективны при опухолях с некоторыми видами мутаций гена EGFR. Клинические исследования (КИ) гефитиниба и эрлотиниба уже в 1-й линии терапии зарегистрировали более 60% объективных эффектов и значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и подтвердили предиктивное

значение мутации *EGFR* в опухоли для молекулярно-направленного лечения. Через 3 года в руках исследователей оказался кризотиниб – иТК, высокоэффективный при НМРЛ с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (*ALK* – anaplastic lymphoma kinase). Еще через 4 года от момента выявления транслокации *ALK* у 2–7% больных раком легкого в августе 2011 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) был зарегистрирован кризотиниб как препарат эффективный в лечении *ALK*-позитивного НМРЛ.

### Транслокации *ALK* как активирующая онкогенная мутация в злокачественных опухолях человека

Ген *ALK* («дикий») в нормальных условиях кодирует соответствующий трансмембранный тирозинкиназный рецептор *ALK*, передающий внутрь клетки активирующий сигнал через ряд других ферментов, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и Янус (Janus)-киназу (JAK) [1]. В нормальных условиях рецептор *ALK* обнаруживается в центральной нервной системе, тонком кишечнике и яичках. Хотя его функциональное значение пока не совсем понятно, предполагается, что он играет важную роль в развитии нервной системы. Уже в 1990 г. было показано, что ген *ALK* участвует в канцерогенезе. Свое название он получил от заболевания – анапластической лимфомы, при котором в клетках опухоли был впервые выявлен этот вариант генетического нарушения – соответственно киназа анапластической лимфомы [2]. Только сейчас стало понятно, что *ALK* приобретает онкогенные свойства различными путями: через приобретенные мутации гена *ALK* с повреждением его функций, через гиперэкспрессию специфического *ALK*-белка или чаще через транслокацию участков хромосом с образованием функционально активного химерного гена. Гиперэкспрессия химерного гена *ALK* сопровождается патологической активацией *ALK*-рецептора и связанных с ним нисходящих внутриклеточных путей. Однажды возникшая неконтролируемая пролиферация в клетке неизбежно приводит к ее опухолевому перерождению (рис. 1).

В 2007 г. при исследовании культуры опухолевых клеток, полученных из аденокарциномы легкого

японского мужчины (курильщика), была обнаружена онкогенная перестройка (реаранжировка, или транслокация) гена *ALK*, вовлекавшая ген *EML4* в положение 5' [3]. Химерный ген *EML4-ALK* образуется в результате инверсии небольшой части 2р хромосомы со слиянием, как правило, различных участков гена *EML4* и части гена *ALK* [3]. Описаны и другие 5'-партнеры транслокации гена *ALK* при раке легкого (*KIF5B* и *TFG*), но *EML4-ALK* – основной вариант реаранжировки *ALK* при НМРЛ [4, 5].

В случае реаранжировки *ALK* партнеры (*NPM* и *EML4*) сливаются с доменом *ALK*, кодирующим внутриклеточный тирозинкиназный участок рецептора *ALK*, что приводит к aberrантной экспрессии белка в цитоплазму, активной димеризации и олигодимеризации химерных белков и патологической активации киназы рецептора *ALK* и связанных внутриклеточных сигнальных путей с неконтролируемой клеточной пролиферацией и опухолевой прогрессией.

### *ALK*-позитивный рак легкого

Современные клинические руководства выделяют уникальную подгруппу больных НМРЛ, где опухоль содержит перестроенный ген *ALK*, так называемый *ALK* – позитивный (или *ALK*+) рак легкого [6]. Согласно современным оценкам, варианты перестройки *ALK* имеются в 3–5% случаев НМРЛ, в зависимости от популяции и используемого метода выявления *ALK* [6, 7].

Уже в первых работах было отмечено, что *ALK*-позитивный рак легкого чаще регистрируется в аденокарциномах, у некурящих (или малокуривших) и молодых пациентов [8–10]. Вероятность выявления в опухоли транслокации *ALK* в такой особой «обогащенной» группе больных метастатической аденокарциномой легкого без мутации *EGFR* составляет ~30% [9]. Однако слияние *EML4-ALK* наблюдалось и у ранее куривших пациентов пожилого возраста [8]. В табл. 1 приведены данные Европейского Консорциума по известным мутациям при раке легкого [11].

Следует отметить, что по некоторым оценкам, скрининг только в «обогащенной» популяции (аденокарцинома, некурящие) больных приводит к потере 50% случаев *ALK*-позитивного НМРЛ [12]. Поэтому определение статуса *ALK* необходимо во всех случаях заболевания, за исключением «чистого» плоскоклеточного рака и крупноклеточного рака без

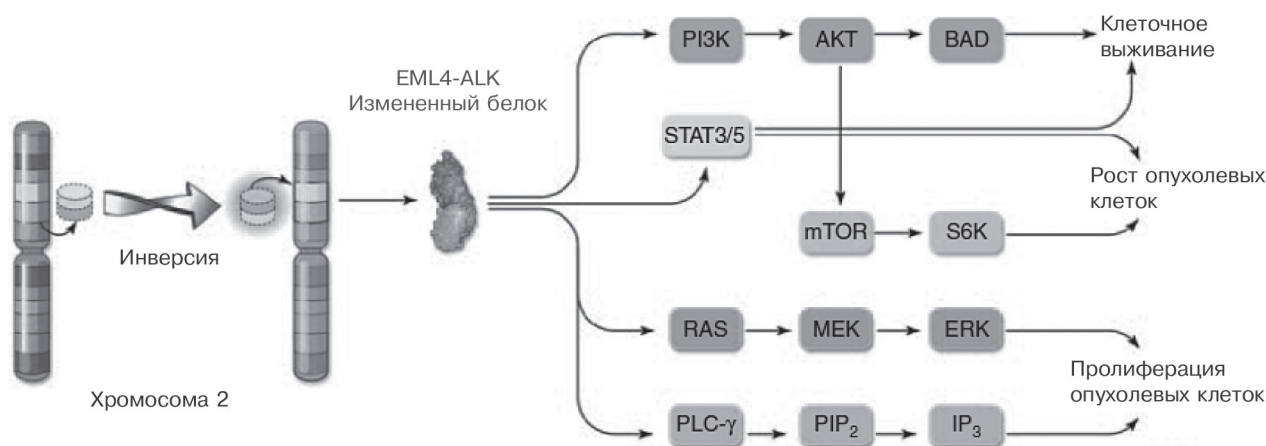


Рис. 1. Активация *ALK* и путь возникновения *ALK*-позитивного НМРЛ.

Таблица 1

Клинические характеристики больных *ALK+* НМРЛ

Всего пациентов (n = 901)	<i>ALK+</i> (n = 75)	<i>ALK-</i> -отр. (n = 826)	Значение <i>p</i>
Средний возраст	52 года	60 года	< 0,001
Никогда не курившие, %	61	31	0,001
Количество пачко-лет для ранее куривших	17	40	0,003
Метастатическое поражение печени, %	23	10	0,004

иммуногистохимических признаков аденокарциномы [13].

Пока остается неясным прогностическое значение выявленной в опухоли транслокации *ALK* [14–16]. Два сбалансированных анализа влияния статуса *ALK* на продолжительность жизни больных и выживаемость без прогрессирования ВБП не выявили достоверного различия между группами [14, 16]. Также ретроспективный анализ показал, что у больных *ALK*-позитивным НМРЛ (в сравнении с *ALK*-негативным), назначение иТК EGFR ухудшает результаты – укорачивается ВБП [14, 16].

Таким образом, *ALK*-позитивный НМРЛ – особая подгруппа опухолей исходно резистентных к иТК EGFR. Она клинически схожа (гистологически аденокарцинома, мало- или некурившие) с группой пациентов, имеющих мутацию *EGFR* в опухоли. Выявление химерного *ALK*, как правило, исключает наличие мутаций *EGFR* и *KRAS*; однако отмечались одновременные мутации [8, 9, 17].

**Диагностика транслокаций *ALK***

Сегодня для выработки лечебной тактики во всех случаях метастатического и местно-распространенного неплоскоклеточного рака легкого помимо патоморфологического заключения должна выполняться молекулярно-генетическая диагностика. Это необходимо для выявления случаев заболевания, ассоциированных с повреждениями генома (статус *ALK*, мутации *EGFR*, другие аномалии генома и биологические характеристики опухоли), чувстви-

тельных к направленной, т. е. таргетной, терапии.

Необходимое условие полноценного тестирования – достаточный для анализа объем качественно подготовленной опухолевой ткани. Предпочтение отдается гистологическим образцам, хотя квалифицированные лаборатории могут выявлять мутации как в цитологических препаратах, так и в крови. Предпочтительно, чтобы образец опухоли был получен до начала терапии; однако, по предварительным данным, биоптаты, полученные до или после завершения химиотерапии на основе препаратов платины одинаково пригодны для анализа на транслокацию *EML4-ALK* [18].

Особое значение приобретает культура работы с малым диагностическим материалом – образцами опухолевой ткани малого объема (например, с цитологическим препаратом). При недостатке диагностического материала резко возрастает вероятность ложноотрицательного заключения. Мы считаем оправданным повторное (иногда неоднократное) взятие диагностического материала и молекулярно-генетическое тестирование опухоли при отрицательном результате анализа цитологических препаратов, неуверенности лаборатории в точности своего заключения по причине малого количества и низкого качества проанализированных образцов.

Важнейшим условием для получения достоверного заключения о молекулярно-генетическом статусе опухоли является применение стандартизованных высокочувствительных и специфичных методик обнаружения искомым генетических поломок. Поскольку цена ошибки – как ложноположительного, так и ложноотрицательного ответа – может быть очень высока, большое значение придается системе внутреннего и внешнего контроля (аудита) качества диагностической лаборатории.

На сегодня в Российской Федерации нет единого общепринятого стандарта диагностики транслокаций *ALK*; лаборатории используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), иммуногистохимическую (ИГХ) детекцию и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки (табл. 2), техническое усовершенствование методик сближает их диагностические возможности по обнаружению транслокаций *ALK*.

Таблица 2

Диагностические методики обнаружения транслокаций *ALK*: преимущества и недостатки

Тест	Преимущества	Недостатки
FISH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Утвержден FDA, используется как стандарт в большинстве рекомендаций</li> <li>• Высокая специфичность</li> <li>• Может выполняться на фиксированном в парафине материале</li> <li>• Анализируются все варианты реаранжировки <i>ALK</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходим опытный врач лабораторной диагностики</li> <li>• Больше ложноотрицательных результатов</li> <li>• Большая стоимость исследования</li> </ul>
ИГХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Относительная дешевизна</li> <li>• Возможность использования в быстром широкомасштабном скрининге</li> <li>• Доступность</li> <li>• Небольшое количество диагностического материала</li> <li>• Может выполняться на фиксированном в парафине материале</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чувствительность методики определяется специфичностью используемых антител</li> <li>• Больше ложноположительных результатов</li> <li>• Трудно интерпретировать промежуточные степени окрашивания</li> <li>• Желательно подтверждение FISH-методом</li> </ul>
ПЦР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая чувствительность</li> <li>• Возможность количественной оценки</li> <li>• Небольшое количество диагностического материала</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможна деградация ДНК/РНК в фиксированном в парафине материале</li> <li>• Определяет только заданные варианты мутации – возможны ложноотрицательные результаты</li> </ul>

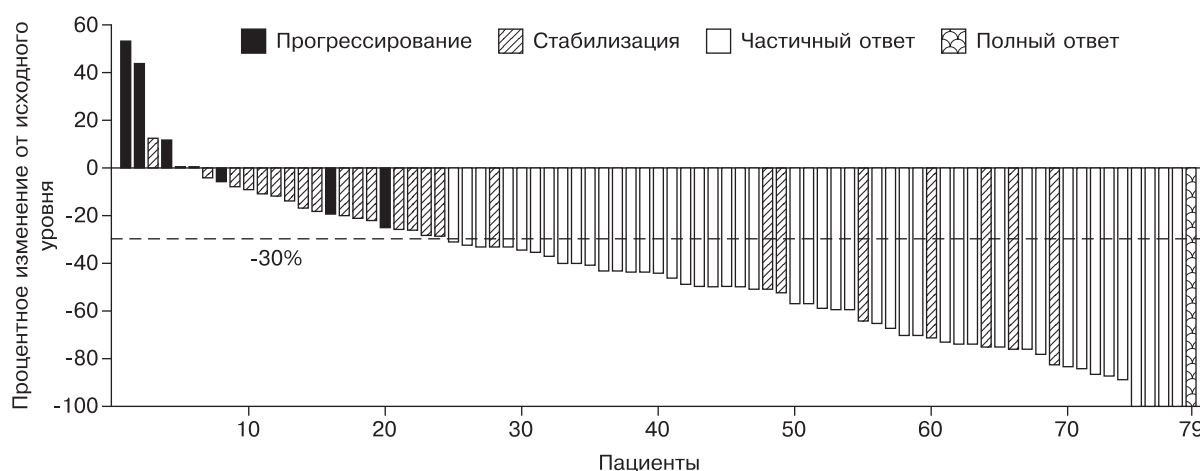


Рис. 2. Объективный эффект у ALK-позитивных пациентов на фоне лечения кризотинибом.

Метод FISH для выявления *ALK*+ НМРЛ утвержден FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) как единственный тест, подтверждающий наличие данной реаранжировки в опухоли [19].

Практическое значение других методов обнаружения транслокации *ALK* – ПЦР- и ИГХ-исследования – пока не определено. Однако ИГХ-метод (с высокоспецифичными антителами) может использоваться как скрининг-тест реаранжировок *ALK*; положительный результат ИГХ-исследования, как правило, необходимо подтверждать FISH-тестом [20, 21].

Еще один метод – CISH (chromogenic in situ hybridization) – воспроизводимый и удобный в повседневной практике вариант определения реаранжировок *ALK*. Сохранение интактной архитектуры ткани позволяет одновременно проводить гистологическое исследование образца. В отличие от FISH, метод CISH подобно ИГХ, выполняется на световом микроскопе и может быть проведен в любой патологоанатомической лаборатории [22].

#### Клинические данные при ALK-позитивном НМРЛ

Кризотиниб (Ксалкори, XALKori; Pfizer) конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов *ALK*, *MET* и *ROS1*, рекомендован FDA в 2011 г. для лечения распространенного ALK-положительного НМРЛ на основании результатов I фазы клинического исследования. В 2013 г. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендовала применение кризотиниба при ALK- и *ROS1*-позитивных опухолях в качестве первой линии лечения распространенного НМРЛ [23].

Объективные эффекты кризотиниба зарегистрированы не только при НМРЛ с транслокацией *ALK*. Полные и частичные эффекты на лечение кризотинибом отмечены при многих распространенных солидных опухолях, включая *ROS1*-позитивный НМРЛ [24], мультиформную глиобластому с амплификацией *c-MET* [25], *c-MET* – амплифицированные опухоли пищевода и желудка [26], ALK-позитивную воспалительную миофибробластическую опухоль [27], ALK-позитивную диффузную В-клеточную лимфому [28], детскую и взрослую ALK-позитивную анапластическую крупноклеточ-

ную лимфому [28, 29], и детскую ALK-позитивную нейробластому [29].

Уже первое клиническое исследование (PROFILE 1001) показало очень высокую противоопухолевую эффективность молекулы PF-02341066 (кризотиниб) у больных (в том числе и НМРЛ) с транслокацией *ALK* [30]. В результате исследования были определены оптимальный терапевтический режим кризотиниба (250 мг внутрь 2 раза в день длительно) и фармакокинетические параметры. Максимальная концентрация препарата отмечается через 4–6 ч после приема натощак первой дозы, период полувыведения составляет 42 ч, равновесная концентрация достигается через 15 дней регулярного приема 2 раза в сутки. Биодоступность препарата составляет 43%, прием пищи мало влияет на всасывание. Кризотиниб метаболизируется в печени системой ферментов CYP3A4/5: следовательно, ингибиторы (например, кетоконазол) CYP3A4/5 значимо замедляют, а индукторы (например, рифампицин) ускоряют выведение препарата.

Непосредственная эффективность кризотиниба в группе 116 больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее уже получавших несколько вариантов лекарственной терапии, составила 61%; вероятность ВБП к 6 и 12 мес – 90 и 81%, соответственно, при медиане ВБП около 10 мес [31]. Рис. 2 («водопад») дает графическое представление высокой противоопухолевой активности кризотиниба ( $n = 133$ ) в исследовании PROFILE 1001 [32].

Для небольшой группы ( $n = 24$ ) больных ALK-позитивным НМРЛ получавших кризотиниб в 1-й линии лечения, медиана ВБП составила 18,3 мес [25].

По данным оценки 261 случая (из исследований PROFILE 1001/1005), объективные эффекты отмечены в 59,8%, медиана без прогрессирования составила 8,1 (95% ДИ: 6,8–9,7) мес [33]. При эффективном лечении симптомы заболевания быстро регрессируют – медиана времени до получения эффекта – 8 нед [34, 35].

Препарат был эффективен и при метастатическом поражении головного мозга: из 18 случаев лечения зарегистрированы 2 полных плюс 2 частичных эффекта и 12 стабилизаций [34, 35].

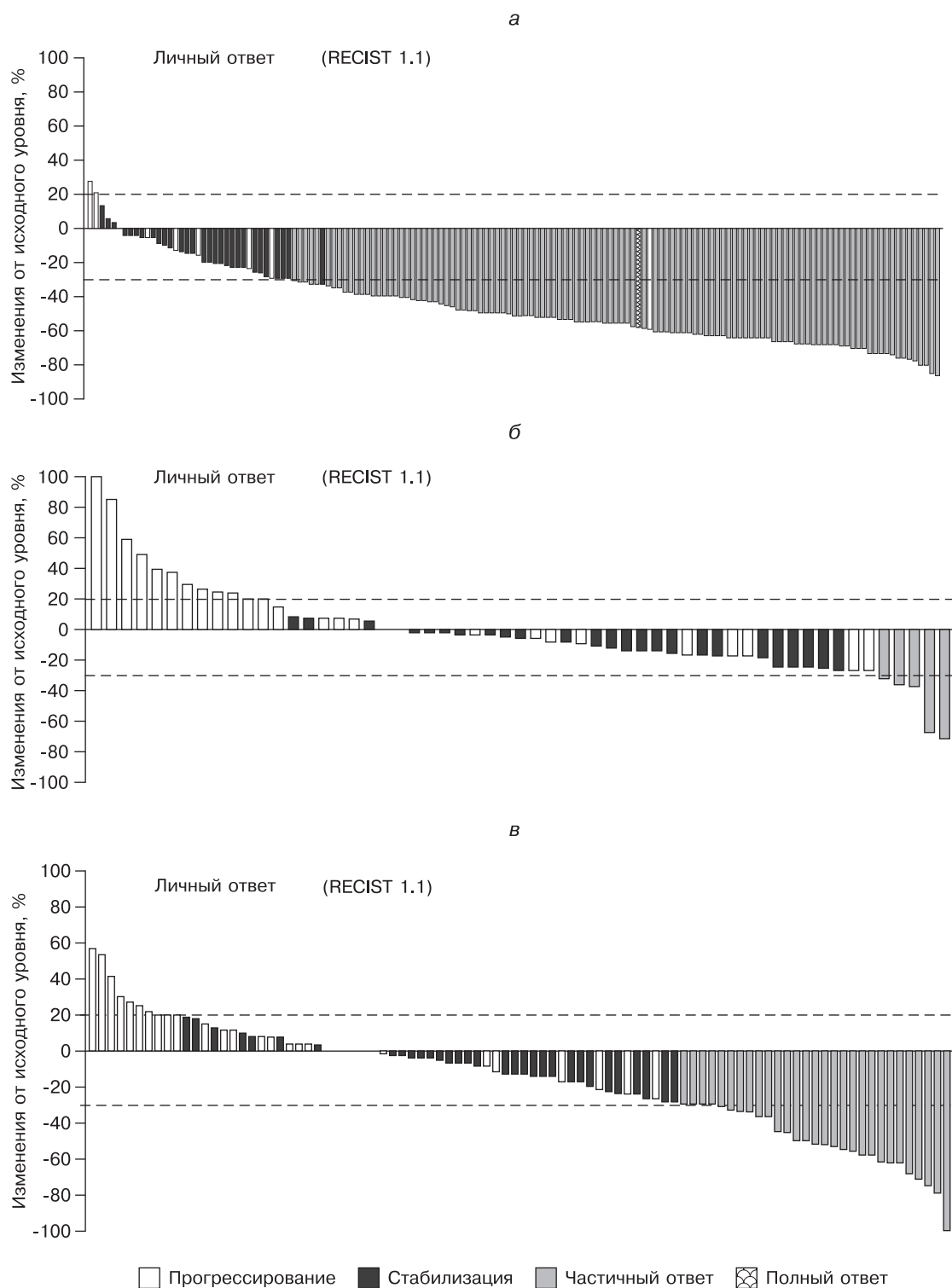


Рис. 3. Результат лечения.  
 а – кризотинибом; б – доцетакселом; в – пеметрекседом.

По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы (PROFILE 1007) во 2-й линии лечения ALK-позитивного НМРЛ кризотиниб был существенно эффективнее стандартных режимов химиотерапии доцетакселом и пеметрекседом (рис. 3) [36].

При скрининге в группе из 4967 больных аденокарциномой легкого выявлено 347 случая ALK-

позитивного НМРЛ; пациенты рандомизированы в отношении 1:1 – 173 на терапию кризотинибом и 174 на химиотерапию (доцетаксел или пеметрексед). Непосредственная противоопухолевая эффективность кризотиниба составила 65% (95% ДИ, 58–72%), а химиотерапии (доцетаксел или пеметрексед) – 20% (95% ДИ, 14–26%) ( $p < 0,001$ ). Эффективность кризотиниба – 65% (95% ДИ, 58–72%) достоверно выше

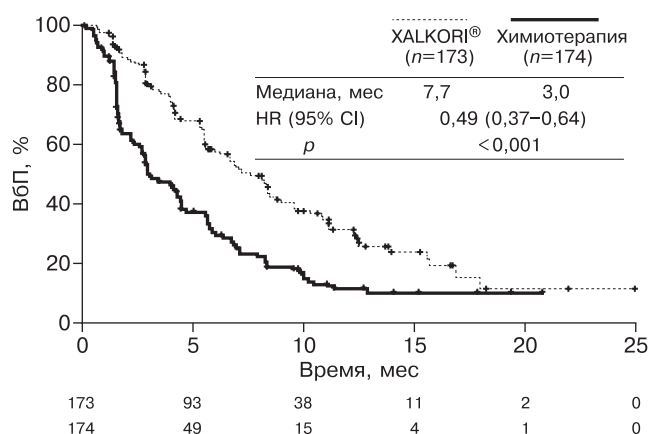


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования PROFILE 1007.

и пеметрекседа – 29% (95% ДИ, 21–39%) и доцетаксела – 7% (95% ДИ, 2–16%). Для пациентов на лечении кризотинибом медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 мес, на химиотерапии – 3 мес (расчетная вероятность прогрессирования или смерти на кризотиниб (отношение шансов ОШ = 0,49; 95% ДИ, 0,37–0,64;  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

На момент проведения анализа из всех рандомизированных на лечение умерли 49 (28%) больных из группы кризотиниба и 47 (27%) получавших химиотерапию пациентов. Медиана продолжительности жизни в сравниваемых группах не различалась и составила 20,3 мес (95% ДИ, 18,1 – не достигнута) для кризотиниба и 22,8 мес (95% ДИ, 18,6 – не достигнута) при химиотерапии (ОШ смерти 1,02; 95% ДИ, 0,68–1,54;  $p = 0,54$ ). Из 174 больных, получавших химиотерапию, 112 (64%) при прогрессировании (по выбытии из исследования) в последующем получали кризотиниб; 34 (20%) больных после окончания химиотерапии не получили кризотиниб.

В 2014 г. получены результаты проспективного РКИ III фазы PROFILE 1014 (сравнение эффективности кризотиниба с режимом цис/карбоплатин + пеметрексед) при распространенном неплоскоклеточном ALK-позитивном НМРЛ в 1-й линии лечения, в которое было включено 343 ранее не леченных пациентов, получавших либо кризотиниб (группа К), либо цисплатин или карбоплатин и пеметрексед (группа ПП), медиана ВВП в группе К достигала 10,9 мес в сравнении с группой ПП, где этот показатель составлял 7,0 мес ( $p < 0,0001$ ) [37]. Вероятно, именно последующее лечение кризотинибом значительной части больных из группы химиотерапии исказило результаты сравнительного анализа общей выживаемости: различий в продолжительности жизни для сравниваемых групп не выявлено. Пациенты отмечали более выраженный симптомный эффект кризотиниба, сопровождаемый значимым улучшением качества жизни.

Кризотиниб хорошо переносится и вызывает относительно немного побочных эффектов. Чаще всего (61% случаев) в начале лечения отмечаются преходящие нарушения зрения I–II степени. У больных отмечается диплопия, фотопсия, светобоязнь, мерцание, затуманивание, накладывающиеся тени, нарушения поля зрения, ухудшение остроты, видимость

посторонних предметов, изменение яркости. В условиях низкой освещенности (например, в сумерках) пациенты отмечают вспышки света, не связанные с реальными источниками света, сохранение изображений высококонтрастных предметов (например, полос) [32, 35].

Нарушения зрения отмечались чаще по утрам (46–59%) и/или вечерам (70–74%), длительность каждого эпизода составляла  $\leq 1$  мин. Большинство пациентов сообщали, что нарушения зрения совсем не беспокоили их или беспокоили незначительно, что практически не влияло на повседневную деятельность [38]. Механизмы этой токсичности пока остаются невыясненными: офтальмологическое обследование в подавляющем числе случаев не выявило значимых отклонений.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, стоматит), анорексия, слабость, лихорадка чаще всего были слабо выражены и преходящие [6, 31, 39]. Иногда тошнота и рвота значительно уменьшались при приеме препарата после еды. Периферические отеки I–II степени (28%) на фоне терапии кризотинибом могли усугубляться [31].

Редко отмечались побочные эффекты III–IV степени: повышение трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), нейтропения, слабость. Снижение суточной дозы (иногда перерыв в лечении) позволяло продолжать эффективную терапию [6, 31, 40]. В ходе исследований зарегистрированы несколько случаев пневмонитов и интерстициальной болезни легких, приведших к смерти [34].

Другое осложнение кризотиниба – гипогонадизм, механизм которого неясен, может развиваться довольно быстро. Учитывая длительность эффективной терапии, необходимо активное выявление признаков снижения уровня тестостерона (астения, депрессия, снижение либидо и др.), при показаниях – измерение концентрации гормона в плазме и назначение заместительной терапии в случае подтверждения гипогонадизма [40].

#### Прогрессирование заболевания при лечении кризотинибом как клиническая проблема

Практически неизбежно то, что почти у всех больных даже при самых выраженных непосредственных эффектах к 24 мес лечения кризотинибом отмечается прогрессирование заболевания. Это связано с развитием резистентности опухоли [33]. При первичной резистентности процесса регистрируется быстрое и раннее прогрессирование на фоне кризотиниба. Для приобретенной резистентности характерна утрата достигнутого эффекта вследствие подавления и элиминации чувствительных клонов и клинически значимое прогрессирование резистентных клонов, несущих новые варианты мутации *ALK*, чаще в тирозинкиназном домене. Хотя, согласно теории клональной эволюции, как и в случае развития резистентности к иТК EGFR, прогрессирование может определяться ранее существовавшими в исходной опухоли малочисленными опухолевыми клонами, несущими другие варианты молекулярно-генетических повреждений.

Уже описан целый ряд вторичных мутаций *ALK*-киназного домена, отвечающих за снижение эффективности кризотиниба [41]. В качестве основной причины приобретенной резистентности рассматривается увеличение числа копий транслоцированного

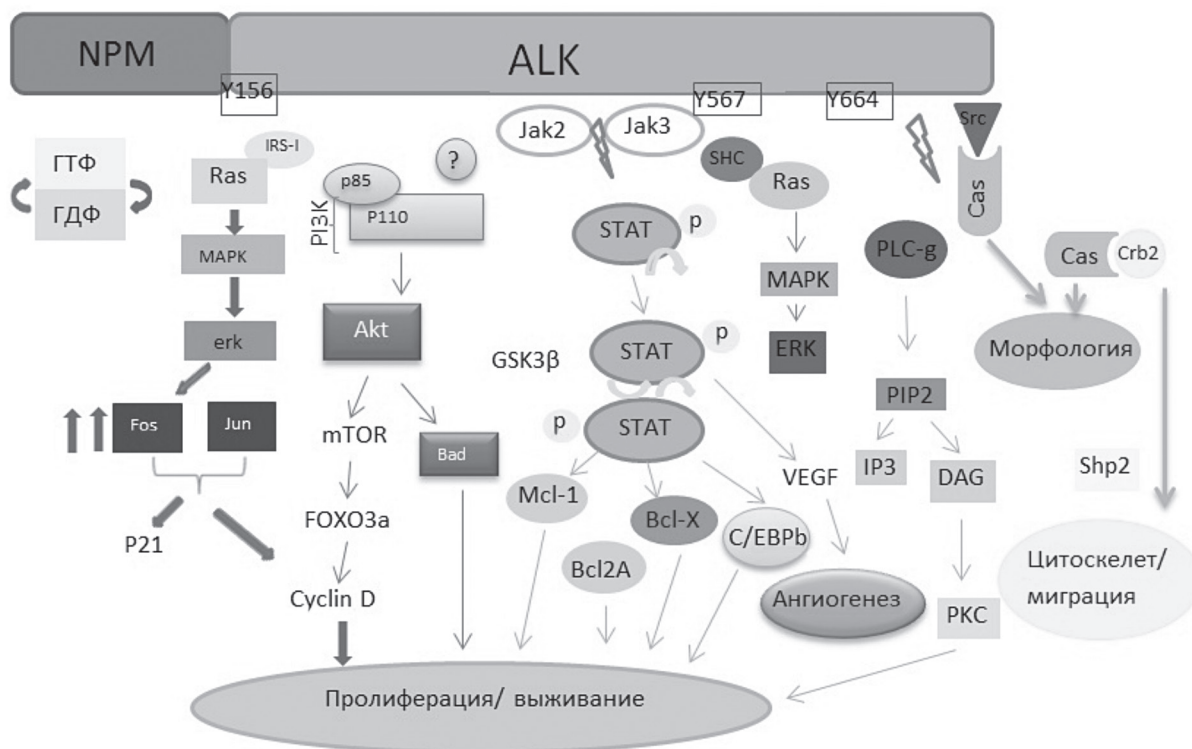


Рис. 5. ALK-сигнальные пути, пересекающиеся с сигнальными путями, участвующими в развитии устойчивости к ALK-ингибиторам.

гена *ALK* (copy number gain – CNG) в опухолевой клетке, иногда в сочетании с другими мутациями киназного домена *ALK* [42–44].

При анализе случаев кризотиниб-резистентного заболевания описаны и несколько вторичных повреждений генома в тех же клетках с *ALK*-транслокацией, и уникальные онкогенные мутации в новых опухолевых клонах (где исчезает исходная реаранжировка *ALK*). При этом, теоретически возможна и деактивация *ALK*-сигнального пути (рис. 5) [42]. К вариантам таких вторичных или уникальных мутаций можно отнести мутации *EGFR* и *KRAS*, увеличение числа копий гена *KIT*, и лигандзависимые варианты активации «дикого» типа *EGFR* и *HER2* [43–45]. Согласно консервативной оценке, случаи не-*ALK*-зависимых вариантов резистентности к кризотинибу встречаются также часто, как мутации и увеличение числа копий гена *ALK*.

Случаи изолированного прогрессирования *ALK*-позитивного НМРЛ с развитием метастазов в головном мозге на фоне эффекта/стабилизации других очагов могут быть обусловлены так называемой фармакодинамической резистентностью, являющейся результатом низкого проникновения препарата в центральную нервную систему [46]. При этом оправдано локальное лечение, направленное на очаги в головном мозге (лучевая терапия) и продолжение лечения кризотинибом для контроля нецеребральных проявлений болезни.

Что практически можно предпринять при прогрессировании на ранее эффективной терапии кризотинибом? На 5-й Азиатско-Тихоокеанской конференции по раку легкого (Япония) Оу и соавт. [47]

представили кумулятивные данные по выживаемости для *ALK*-позитивных случаев НМРЛ, продолжавших терапию кризотинибом уже после регистрации прогрессирования на кризотинибе. В этой особой группе объективное состояние большинства больных оставалось удовлетворительным, отмечался выраженный (70%) первичный эффект на кризотинибе и при прогрессировании преобладали новые метастазы в головном мозге (46%) и печени (26%). Для 229 больных, продолжавших принимать кризотиниб, медиана времени до очередного прогрессирования составила 20 нед, а для 30% из них – более 6 мес.

Первым препаратом – иТК *ALK* второго поколения, зарегистрированным FDA (29 апреля 2014 г.) стал церитиниб (Zykadia, LDK378; Novartis). Церитиниб рекомендован для лечения метастатического *ALK*-позитивного НМРЛ при развитии резистентности к кризотинибу [48]. Продолжаются РКИ церитиниба в 1-й и 2-й линиях терапии *ALK*-позитивного НМРЛ, при этом отмечается большое число объективных ответов опухоли (рис. 6).

В настоящее время несколько *ALK*- иТК находятся на разных стадиях клинических исследований; некоторые молекулы оказались эффективными против опухолей как с увеличением числа копий *ALK*, так и некоторых типичных мутациях киназного домена *ALK*, определяющих резистентность к кризотинибу [49, 50]. Ингибиторы *ALK*-киназы – алектиниб (Roche/Chugai) и AP26113 (ARIAD) – уже изучаются в терапии *ALK*+ НМРЛ (в том числе и при неэффективности кризотиниба). По предварительным результатам непосредственная эффективность

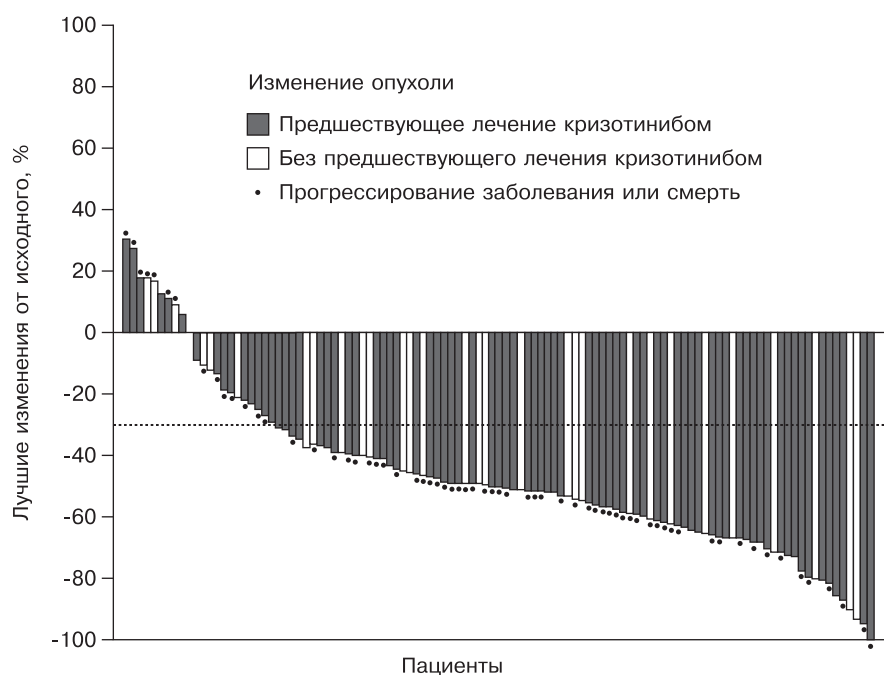


Рис. 6. Объективные ответы опухоли на лечение церитинибом в 1-й и 2-й линиях.

AP26113 (ингибитор ТК ALK, ROS1, EGFR, в том числе *T790M*) при ALK-позитивных кризотиниб-резистентных опухолях составила 75%, в том числе и при метастазах в головной мозг [51]. Имеющиеся данные по непосредственной эффективности церитиниба, алектиниба и AP26113 в небольших группах больных представлены в табл. 3.

Ганетеспиб (STA-9090; Synta Pharmaceuticals) – блокатор Hsp90 (белок теплового шока 90) и ретаспимицин (IPI-504; Infinity Pharmaceuticals) проявили клиническую эффективность как при ALK+ НМРЛ (кризотиниб-наивном), так и в предклинических моделях опухолей с типичными ALK-мутациями, отвечающими за резистентность к кризотинибу [52, 53]. Теоретически усовершенствование собственно ALK-направленной лечебной стратегии при не-ALK-зависимом типе резистентности малоэффективно, поэтому многие исследования новых молекул требуют повторной биопсии для выяснения причин и механизмов резистентности, определяющих клинический исход. Возможно, лучшие результаты в таком случае принесет сочетание молекулярно-направленных агентов с различными мишенями или сочетание с химиотерапией. Уже была отмечена высокая эффективность пеметрекседа (в том числе в сочетании с платиновыми производными) при ALK+ НМРЛ [54, 55]. В РКИ PROFILE 1007 также отмечена высокая непосредственная эффективность пеметрекседа – 29% – при ALK+ НМРЛ во 2-й линии терапии в сравнении с общей популяцией больных аденокарциномой легкого (12,8%) [56, 57], но медиана выживаемости до прогрессирования составила лишь 4,2 мес [40].

Таблица 3

#### Текущие клинические исследования новых ALK-ингибиторов при НМРЛ

Препарат	Компания	Активность против других киназ	Активность против мутации L1196M	Фаза исследования	Предыдущее лечение	Результаты
LDK378 (церитиниб)	Novartis	IFG-1R с-MET	Да	Фаза I/II	Кризотиниб/химиотерапия	58% ОО
				Фаза II	0–3-я линии химиотерапии	Нет данных
				Фаза II	Кризотиниб или 1–3-я линии химиотерапии	Нет данных
				Фаза II	Кризотиниб	56% ОО
				Фаза II	1-я линия химиотерапии	Нет данных
				Фаза III	Нет	Нет данных
CH5424802/RO5424802 (алектиниб)	Roche/Chugai	ROS1	Да	Фаза III	Кризотиниб	Нет данных
				Фаза II	Кризотиниб	87% ЧО
				Фаза II	Кризотиниб	Нет данных
AP26113	Ariad	EGFR ROS1	Неизвестно	Фаза I/II	Устойчивость к стандартной терапии	63% ОО
				Фаза II	Кризотиниб	75% ОО
ASP3026	Astellas	ROS1	Да	Фаза I	Устойчивость к стандартной терапии	Нет данных
				Фаза I	Устойчивость к стандартной терапии	Нет данных
TSR-001	Tesaro	Неизвестно	Да	Фаза I	Нет	Нет данных
PF-06463922	Pfizer	EGFR ROS1	Неизвестно	Фаза I/II	Нет	Нет данных
X-396	Xcovery	Неизвестно	Да	Фаза I	Нет	Нет данных

Примечание. ЧО – частичный ответ; ОО – объективный ответ.



Пока неизвестно, влияют ли и механизмы приобретенной лекарственной резистентности к кризотинибу на эффективность химиотерапии, и если да, то как. Независимо от вида резистентности при изолированных проявлениях прогрессии (например, метастазы в головной мозг, локальное прогрессирование – так называемый «олигометастатический» процесс) можно рассматривать разные варианты локального воздействия (стереотаксическая лучевая терапия, метастазэктомия) при продолжении терапии кризотинибом в целях сохранения контроля за непрогрессирующими очагами [32].

## Заключение

Выявление транслокации *ALK* и последующее подтверждение в клинических исследованиях значимости этого молекулярно-генетического повреждения при НМРЛ как терапевтической мишени кризотиниба – несомненное достижение персонализированной медицины. Прошло очень немного времени с момента выявления реаранжировки гена *ALK* при НМРЛ (2007) до регистрации FDA кризотиниба (2011). Кризотиниб (Ксалкори®) одобрен для лечения *ALK*-позитивного НМРЛ клиническими руководствами ASCO, ESMO, и NCCN. В 2012 г. кризотиниб одобрен Минздравом России для терапии распространенного НМРЛ, экспрессирующего киназу анапластической лимфомы (*ALK*-позитивного НМРЛ).

Тестирование НМРЛ на транслокацию гена *ALK* и лечение кризотинибом стало стандартом лечения в некоторых развитых странах. Но несмотря на выраженный и скорый противоопухолевый эффект, у большинства больных будет развиваться приобретенная резистентность как к кризотинибу, так и к иТК *ALK* второго поколения. Еще предстоит выяснить механизмы приобретенной резистентности к иТК *ALK* и разработать терапевтические стратегии преодоления возникшей лекарственной устойчивости. Уже получены перспективные результаты при изучении новых активных ингибиторов *ALK* и блокаторов HSP90. Еще предстоит определить наиболее активные препараты, оптимальные сочетания и последовательности с приемлемой токсичностью и максимальной долгосрочной эффективностью для больных НМРЛ с транслокацией гена *ALK*.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Webb T.R., Slavish J., George R.E., Look A.T., Xue L., Jiang Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(3): 331–56.
- Le Beau M.M., Bitter M.A., Larson R.A. et al. The t(2;5) (p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*, 1989; 3(12): 866–70.
- Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-*ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448(7153): 561–6.
- Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H. et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007; 131(6): 1190–203.
- Takeuchi K., Choi Y.L., Togashi Y., Soda M., Hatano S., Inamura K. et al. KIF5B-*ALK*, a novel fusion onco-kinase identified by an immune-histochemistry-based diagnostic system for *ALK*-positive lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(9): 3143–9.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(18): 1693–703.
- Garber K. *ALK*, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future. *J. Natl Cancer Inst.* 2010; 102(10): 672–5. DOI: 10.1093/jnci/djq184
- Rodig S.J., Mino-Kenudson M., Dacic S., Yeap B.Y., Shaw A., Barletta J.A. et al. Unique clinicopathologic features characterize *ALK*-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5216–23.
- Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M., Digumarthy S.R., Costa D.B., Heist R.S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-*ALK*. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4247–53.
- Varella-Garcia M. et al. In: *IASLC*. 2011: Abstr. #005.01
- Varella-Garcia M., Berry L.D., Su P.F., Franklin W.A., Iafrate A.J., Ladanyi M. et al. *ALK* and *MET* genes in advanced lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium experience. In: *ASCO Annual Meeting*. 2012: Abstr. 7589.
- Atherly A.J., Camidge D.R. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br. J. Cancer*. 2012; 106(6): 1100–6.
- Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., Chitale D.A., Dacic S., Giaccone G. et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and *ALK* tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology *J. Thorac. Oncol.* 2013. doi:10.1097/JTO.0b013e318290868f
- Lee J.K., Park H.S., Kim D.W. et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2011; 118: 3579–86.
- Yang P., Kulig K., Boland J.M., Erickson-Johnson M.R. et al. Worse disease-free survival in never-smokers with *ALK*+ lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol* 2012; 7: 90–7.
- Kim H.R., Shim H.S., Chung J.H., Lee Y.J., Hong Y.K., Rha S.Y. et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with non-small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or *ALK* rearrangement. *Cancer*. 2012; 118: 729–39.
- Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. Fusion of EML4 and *ALK* is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with *ALK* expression. *Mol. Cancer*. 2010; 9: Article 188.
- Huang W.-Ch. et al. Changes in molecular profile following platinum chemotherapy in NSCLC. In: *ASCO Annual Meeting*. 2011; Abstr. 10518.
- Camidge D.R., Kono S.A., Flacco A., et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene rearrangements potentially suitable for *ALK* inhibitor treatment. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(22): 5581–90.
- Thunnissen E., Bubendorf L., Dietel V., Elmberger G., Kerr K., Lopez-Rios F. et al. EML4-*ALK* testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2012; 461(3): 245–57.
- Mino-Kenudson M., Chirieac L.R., Law K., Hornick J.L., Lindeman N., Mark E.J. et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of *ALK*-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(5): 1561–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845
- Kim H., Yoo S.B., Choe J.Y., Paik J.H., Xu X., Nitta H. et al. Detection of *ALK* gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of *ALK* protein expression. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1359–66.
- NCCN guidelines, ver. 2, 2013. www.nccn.org
- Ou S.H. et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with ad-

- vanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl.): Abstr. 8032.
25. Chu A.S. et al. Clinical improvement and rapid radiographic regression induced by a MET inhibitor in a patient with MET-amplified glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. 2072.
  26. Lennerz J.K., Kwak E.L., Ackerman A., Michael M., Fox S.B., Bergethon K. et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4803–10.
  27. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L., Dal Cin P., Antonescu C.R., Jhanwar S.C. et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(18): 1727–33.
  28. Stasia A. et al. Crizotinib obtains durable responses in advanced chemoresistant ALK+ lymphoma patients. *Haematologica* 2012; 97 (Suppl. 1): 488.
  29. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J. et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 472–80.
  30. Tan W., Wilner K.D., Bang Y. et al. Pharmacokinetics (PK) of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (Suppl. 15): Abstr. 2596.
  31. Camidge D.R., Bang Y., Kwak E.L. et al. Progression-free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(Suppl): Abstr. 2501.
  32. Camidge D.R. Bang Y., Kwak E.L. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1011–9.
  33. Kim D.W. et al. Updated results of a global phase II study with crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). In: *ESMO. Annual Meeting.* 2012: abstr 1230PD
  34. Riely G.J., Evans T.L., Salgia R. et al. *Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).* Paper presented at: the 2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; September 6–8, 2012; Chicago, IL.
  35. Solomon B., Chiappori A., Lamb A., Gawlicki M.C., Kim D.W., Salgia R. et al. Preliminary Characterization of Visual Events Reported by Patients Receiving Crizotinib for the Treatment of Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. *Eur. J. Cancer.* 2011; 47: DOI: 10.1016/S0959.8049(11)71103-0
  36. Shaw A.T., Kim D.-W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
  37. Mok T. et al. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5): Abstr. 8002)
  38. Besse B., Salgia R., Solomon B. et al. Visual Disturbances in Patients (Pts) with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Crizotinib. *ESMO.* 2012; Abstr. 1268P
  39. Crinò L., Kim D., Riely G.J., Janne P.A., Blackhall F.H., Camidge D.R. et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Suppl): abstr 7514.
  40. Weickhardt A.J., Rothman M.S., Salian-Mehta S., Kiseljak-Vassiliades K., Oton A.B., Doebele R.C. et al. Rapid onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2013. doi:10.1002/cncr.28089.
  41. Camidge D.R., Doebele R.C. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9: 268–277. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.43.
  42. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(5): 1472–82.
  43. Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(120): 120ra17.
  44. Katayama R., Khan T.M., Benes C. et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc. Natl Acad Sci. USA.* 2011; 108(18): 7535–40.
  45. Koivunen J.P., Mermel C., Zejnullahu K., Murphy C., Lifshits E., Holmes A.J. et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(13): 4275–83.
  46. Costa D.B., Kobayashi S., Pandya S.S., Yeo W.L., Shen Z., Tan W., Wilner K.D. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15): e443–5.
  47. Ou S.I., Zhou C., Ahn M. et al. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer patients with crizotinib beyond disease progression: clinical assessment and potential management implications. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7(Suppl. 5): S446, Aabstr. HO-005.
  48. Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R., Tan D.S., Felip E., Chow L.Q. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1189–97.
  49. Zhang S., Wang F., Keats J. et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. *Chem. Biol. Drug Des.* 2011; 78(6): 999–1005.
  50. Heuckmann J.M., Hölzel M., Sos M.L. et al. ALK mutations conferring differential resistance to structurally diverse ALK inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(23): 7394–401.
  51. Camidge D.R., Bazhenova L., Salgia S. et al. First-in-human dose-finding of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: Updated results. In: *Program and Abstracts of the 2013 ASCO Annual Meeting.* 2013: Abstr. 8031.
  52. Sequist L.V., Gettinger S., Senzer N.N., Martins R.G., Janne P.A., Lilenbaum R. et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(33): 4953–60.
  53. Wong K., Koczywas M., Goldman J.W., Pascold E.H., Horn L., Lufkin J.M. et al. An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) as monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Suppl.): Abstr. 7500.
  54. Camidge D.R., Kono S.A., Lu X., Okuyama S., Barón A.E., Oton A.B. et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6(4): 774–80.
  55. Lee J.O., Kim T.M., Lee S.H., Kim D.W., Kim S., Jeon Y.K. et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6(9): 1474–80.
  56. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., Pereira J.R., De Marinis F., von Pawel J. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1589–97.
  57. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Petron P. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist.* 2009; 14: 253–63.