

ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО: РЕКОМЕНДАЦИИ ESMO

Представлены разделы обновленных в июне 2012 г. рекомендаций рабочей группы ESMO, касающиеся современных алгоритмов диагностики и лекарственной терапии при метастатическом немелкоклеточном раке легкого. Диагностика этой нозологической формы должна включать, кроме традиционных методов, тестирование опухолей на наличие мутаций, активирующих EGFR, в отдельных ситуациях — инверсий хромосомы 2, следствием которых является появление сплитного гена EML4/ALK. Постулировано применение ингибитора тирозинкиназы EGFR эрлотиниба в 1-й и/или последующих линиях лечения при наличии активированного EGFR, а также независимо от статуса EGFR в случае прогрессирования заболевания после традиционной химиотерапии (как минимум 1 курса). Отмечена также результативность использования ингибитора ангиогенеза бевацизумаба у пациентов с PS (performance status) 0–1 в комбинации с 1-й линией химиотерапии платиносодержащими режимами.

S. Peters, A.A. Adjei, C. Gridelli,
M. Reck, K. Kerr, E. Felip on behalf
of the ESMO Guidelines Working Group

Адрес:

ООО «Рош Украина»

БЦ «Леонардо»

01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, эпидемиология, диагностика, терапия, мутации EGFR, эрлотиниб (Тарцева), бевацизумаб (Авастин), эффективность.

Первичный рак легкого (РЛ) — наиболее часто встречаемая (за исключением немеланомных злокачественных опухолей кожи) нозологическая форма рака и ведущая причина онкологической смертности практически во всех странах мира [1]. С 1960 г. РЛ — наиболее частая причина смерти от злокачественных новообразований у мужчин; с 1990 г. он сравнялся по частоте в качестве причины смерти с раком грудной железы у женщин. Продолжается рост заболеваемости и смертности от РЛ в Европе, Америке, Азии. В развитых странах заболеваемость и смертность мужчин в последние годы начали снижаться в связи с уменьшением распространенности табакокурения; показатели женского населения стран Европейского Союза (ЕС) и США вышли на плато и приближаются к таковым у мужчин. Прогнозируется увеличение смертности от РЛ женского населения стран ЕС в 2012 г. на 7% [2]. На долю немелкоклеточного РЛ (НМКРЛ) приходится 80–85% всех случаев злокачественных новообразований легкого; частота мелкоклеточного РЛ в последние 2 десятилетия снизилась.

В 80% случаев заболевание РЛ ассоциировано с курением. Колебание заболеваемости РЛ в разных странах отражает различия в распространенности «табачной эпидемии»: от 2 до 80 случаев на 100 000 мужского населения и от 1 до 39 на 100 000 женского населения. Факторы риска РЛ включают также

хроническое воздействие асбеста, мышьяка, родона, полициклических ароматических углеводородов (не связанных с табакокурением). Высказываются предположения, что воздействие этих факторов может быть причиной развития не связанного с курением РЛ у женщин. В США частота никогда не куривших среди больных РЛ женщин — 19%, среди пациентов-мужчин — 9% [3]. Среди молодых больных РЛ также преобладают женщины, что позволило говорить о гендерных различиях в чувствительности к развитию РЛ [4]. В настоящее время наблюдается повышение частоты никогда не куривших среди больных РЛ в странах Азии [5]. Приведенные эпидемиологические данные позволили оценить РЛ у никогда не куривших как специфическую форму злокачественного новообразования, связанного с определенными молекулярно-генетическими механизмами.

В настоящее время в клетках НМКРЛ выявлены генетические альтерации, которые могут играть ключевую роль в злокачественной трансформации; по крайней мере 2 из них являются мишенями целенаправленного терапевтического воздействия. Одной из молекулярных особенностей НМКРЛ является активирующая мутация рецептора эпидермального фактора роста — EGFR/HER1, которую диагностируют примерно у 10% больных европейской популяции и у 30% пациентов в странах Азии. Отмечено, что такие мутации чаще

выявляют у женщин, у никогда не куривших пациентов, при аденокарциномах. Следствие мутации *EGFR* — постоянная (не зависящая от связывания с лигандом) активация рецептора, перманентное наличие в клетке митогенного сигнала, итогом чего являются нарушение регуляции клеточного цикла, усиление пролиферации клеток, роста и метастазирования опухоли [6]. Применение ингибиторов тирозинкиназной активности *EGFR/HER1*, в первую очередь эрлотиниба (Тарцевы), в 1-й линии лечения при распространенном НМКРЛ поздних стадий с активирующими *EGFR* мутациями, а также во 2–3-й линиях лечения после химиотерапии (ХТ) позволило достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости (БРВ), снизить риск прогрессирования заболевания и повысить качество жизни (QoL) пациентов [7–11]. Также показана связь с канцерогенезом таргетным препаратом кризотинибом (ингибитор тирозинкиназной активности *ALK* и *MET*) [12–14].

С учетом изложенных выше данных, полученных в последние годы, European Society for Medical Oncology (ESMO) в 2012 г. обновила клинические рекомендации (clinical practice guidelines) относительно диагностики, лечения и наблюдения пациентов с метастатическим НМКРЛ [15].

Согласно последней редакции рекомендаций патологический диагноз должен соответствовать классификации ВОЗ и классификации International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [16]. Установление специфического молекулярного субтипа необходимо при НМКРЛ для назначения адекватного лечения, поэтому следует использовать все возможности его диагностики. Рекомендовано иммуногистохимическое исследование и молекулярное тестирование максимального числа опухолей; частота НМКРЛ неустановленного субтипа (NSCLC not otherwise specified, NSCLC-NOS) не должна превышать 10%. В случае прогрессирования заболевания проводят ре-биопсию [17]. Определение мутации *EGFR* следует систематически выполнять при распространенном неплоскоклеточном НМКРЛ; такое тестирование не рекомендовано при плоскоклеточном раке за исключением пациентов, которые никогда не курили или курили крайне редко (<15 пачек в год) [18]. При решении вопроса о тестировании *ALK* следует оценивать возможность лечения пациента кризотинибом. Показаниями к такому

тестированию (методом FISH) являются неплоскоклеточный гистологический тип опухоли, отсутствие/низкий уровень табакокурения в анамнезе, отсутствие мутаций *EGFR* и/или *KRAS* [14].

Обследование пациента с целью стадирования заболевания и оценки рисков должно включать полный анамнез (включая сведения о курении, сопутствующих заболеваниях, потере массы тела), лабораторную оценку гематологического статуса, функции почек и печени, биохимических признаков поражения костной ткани. Следует проводить КТ-сканирование (КТ — компьютерная томография) (с использованием контрастного вещества) грудной клетки и верхней части живота. Радиологическое исследование центральной нервной системы и костей — при наличии соответствующей симптоматики; магнитно-резонансная томография может быть более чувствительна, чем КТ-сканирование. Наибольшие возможности для исследования медиастинальных лимфоузлов и определения отдаленных метастазов представляет позитронно-эмиссионная КТ. Стадирование НМКРЛ проводят в соответствии с 7-м изданием классификации Union for International Cancer Control (UICC); клиническая стадия IV включает: ТлюбаяNлюбаяM1; M1 подразделяется на M1a (наличие отдельного опухолевого узла (узлов) в контралатеральной доле легкого, поражения плевры или перикарда) и M1b (отдаленные метастазы). Оценку опухолевых очагов проводят согласно новой версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [19].

Стратегию лечения определяют гистологический и молекулярный тип опухоли, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, общее состояние (performance status — PS), предпочтения пациента. Лечение НМКРЛ требует мультидисциплинарного подхода, обсуждения тактики лечения больными онкологами различных специальностей сразу же после установления диагноза. Всем пациентам с НМКРЛ стадии IV с PS 0–2 следует назначать системную терапию. При любой стадии НМКРЛ условием повышения результативности лечения является отказ пациента от курения.

В 1-й линии лечения пациентов с неплоскоклеточными опухолями при PS 0–1 могут быть применены режимы ХТ, включающие гемцитабин, таксаны, препараты платины и имеющие сопоставимую эффективность [20, 21]. Хотя пеметрексед предпочтительнее гемцитабина у пациентов с неплоскоклеточными опухолями [22], его использование в 1-й линии при неплоскоклеточном НМКРЛ должно быть ограничено [23, 24]. В большинстве случаев следует проводить 4 цикла ХТ, максимальное

количество циклов — 6 [28]. У пациентов с PS ≥ 2 ХТ продлевает жизнь и улучшает ее качество лишь в сочетании с адекватной терапией сопровождения [29]. Рекомендованы гемцитабин, винорелбин, таксаны в режиме монохимиотерапии [30]. Как альтернатива могут быть использованы комбинированные режимы на основе препаратов платины (карбоплатин + паклитаксел, карбоплатин + пеметрексед) [31–33]. У пациентов с PS 3–4 в случае отсутствия активирующей *EGFR* мутации в опухолевых клетках, следует применять лишь поддерживающую терапию. У пациентов старческого возраста в целом рекомендованы монорежимы ХТ [30]; при PS 0–1 и адекватной функции внутренних органов могут применять платиносодержащие режимы [32].

Согласно данным рандомизированных клинических испытаний комбинация бевацизумаба (Авастина) с паклитаксел-/карбоплатинсодержащими режимами улучшает общую выживаемость (ОВ) пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ, имеющих PS 0–1 [25]. В исследовании фазы III показано, что добавление бевацизумаба к ХТ гемцитабином/цисплатином повышает БРВ и снижает риск прогрессирования заболевания, не оказывая существенного влияния на ОВ [47]. Однако по результатам 2 метаанализов применение бевацизумаба в сочетании с платиносодержащими режимами сопровождается снижением относительного риска и улучшением показателей как БРВ, так и ОВ по сравнению с введением только платиносодержащей ХТ [26, 27]. Согласно рекомендациям ESMO при метастатическом НМКРЛ бевацизумаб может быть назначен при отсутствии противопоказаний у пациентов с PS 0–1 в комбинации с 1-й линией ХТ паклитакселом/карбоплатином, а также другими платиносодержащими режимами [15].

Как отмечалось выше, дальнейший прогресс в лечении пациентов с НМКРЛ (включая метастатический НМКРЛ) связывают с применением таргетных препаратов — ингибиторов рецепторных тирозинкиназ. При наличии активирующей *EGFR* мутации эти препараты, в частности эрлотиниб, следует назначать в 1-й линии лечения независимо от PS пациентов (включая PS 3–4), а также у больных старческого возраста (включая имеющих противопоказания к применению цитостатической ХТ). Как показано в крупных рандомизированных исследованиях фазы III, их применение позволяет существенно увеличить продолжительность БРВ, улучшить качество жизни, снизить риск прогрессирования заболевания [7–11].

При метастазах НМКРЛ в мозг и кости важную роль в контроле симптомов поражения играет радиотерапия. Она эффективна также для купирования болей, связанных с поражением грудной стенки, мягких тканей, с невралгической инвазией. Проводится проспективное исследование эффективности эрлотиниба в сочетании с лучевой терапией (whole-brain radiation therapy — WBRT) у пациентов с метастазами НМКРЛ в мозг [34]. При метастазах в кости рекомендованы бисфосфонаты (золедроновая кислота) [45]; не менее результативным оказалось применение деносумаба [46].

Рандомизированные клинические испытания фазы III продемонстрировали целесообразность поддерживающей терапии при лечении пациентов с метастатическим НМКРЛ. Показано, что проведение поддерживающей терапии пеметрекседом или эрлотинибом после 4 курсов платиносодержащей ХТ достоверно улучшает БРВ и ОВ по сравнению с применением «поддерживающий период» плацебо [23, 35]. В случае пеметрекседа такое улучшение отмечали только у пациентов с неплоскоклеточными опухолями, при применении эрлотиниба — при всех гистологических подтипах опухолей. Эффект был особенно выражен у больных, продемонстрировавших стабилизацию заболевания после индукционной терапии. Следует отметить, что согласно данным мета-анализа клинических исследований, проведение поддерживающей терапии (switch maintenance) улучшает БРВ, но не ОВ [43]. В то же время в крупном исследовании III фазы при сравнении поддерживающей терапии пеметрекседом и плацебо в основной группе наблюдали улучшение и БРВ, и ОВ [44].

Лечению 2-й линии подлежат пациенты с PS 0–2, у которых проведена терапия 1-й линии и клиническими или радиологическими методами диагностировано прогрессирование заболевания. В этой клинической ситуации комбинированные режимы ХТ не продемонстрировали преимуществ в сравнении с монотерапией [36]. Сопоставимую эффективность имеют пеметрексед (только для неплоскоклеточных опухолей) и доцетаксел [37, 38]. Применение эрлотиниба во 2-й и 3-й линии лечения больных НМКРЛ всех гистологических подтипов, не подлежащих дальнейшей ХТ, включая пациентов с PS 3, сопровождалось улучшением ОВ [39]. У рефрактерных пациентов (прогрессирование заболевания в течение 4 циклов стандартной платиносодержащей дубль-химиотерапии) эффективность эрлотиниба эквивалентна таковой перметрекседа и доцетаксела [40, 41]. Сопоставимую с доцетакселом эффективность при менее выраженной токсич-

ности и более высоком качестве жизни продемонстрировал в исследовании фазы III также gefitinib [42]. Пока еще нет достаточных данных об оптимальной длительности 2-й линии терапии, ее следует определять индивидуально, исходя из эффекта лечения и степени токсических проявлений. Пациенты с прогрессированием заболевания после терапии 2-й линии могут быть кандидатами для проведения последующих линий.

Продемонстрирована эффективность эрлотиниба у резистентных к платиносодержащей ХТ пациентов с PS 0–3 вне зависимости от статуса EGFR: как в случаях его активации, так и при наличии EGFR «дикого типа» (EGFR WT) [15]. Иными словами, эрлотиниб рекомендован ESMO в качестве дополнительной опции при терапии 2-й и последующих линий и у пациентов, не имеющих мутаций EGFR.

В целом, согласно обновленным рекомендациям ESMO (2012), каждому пациенту с активирующей мутацией EGFR в опухолевых клетках, не получавшему ингибиторы рецепторных тирозинкиназ в 1-й линии лечения, следует назначать эрлотиниб (или другой ингибитор тирозинкиназы EGFR) в последующей (последующих) линии лечения и/или при поддерживающей терапии [15].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 61: 69–90.
- Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F. et al. (2012) European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann. Oncol.*, 23: 1044–52.
- Wakelee H.A., Chang E.T., Gomez S.L. et al. (2007) Lung cancer incidence in never smokers. *J. Clin. Oncol.*, 25: 472–8.
- Edwards B.K., Brown M.L., Wingo P.A. et al. (2005) Annual report to the nation on the status of cancer 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97: 1407–27.
- Toh C.K., Gao F., Lim W.T. et al. (2006) Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J. Clin. Oncol.*, 24: 2245–51.
- Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. (2009) Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 361 (10): 958–67.
- Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. et al. (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.*; 12: 735–42.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, 362 (25): 2380–8.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. (2010) Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*; 11 (2): 121–8.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (published on line 26 January 2012).
- Rosell R., Molina M.A., Costa C. et al. (2011) Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin. Cancer Res.*, 17 (5): 1160–8.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 363: 1693–703.
- Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al. (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.*, 27: 4247–53.
- Yi E.S., Chung J.H., Kulig K., Kerr K.M. (2012) Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. *Mol. Diagn. Ther.*, 16: 143–50.
- Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. (2012) Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 23 (Suppl 7): vii56–vii64.
- Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. et al. (2011) International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society. European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.*, 6: 244–85.
- Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- Rekhtman N., Paik P.K., Arcila M.E. et al. (2012) Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin. Cancer Res.*, 18: 1167–76.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*, 45: 228–47.
- Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 346: 92–8.
- Ardizzoni A., Boni L., Tiseo M. et al. (2007) Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 847–57.
- Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. (2008) Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexid in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*; 26: 3543–51.
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. et al. (2009) Maintenance pemetrexid plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 374: 1432–40.
- Scagliotti G., Hanna N., Fossella F. et al. (2009) The differential efficacy of pemetrexid according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 14: 253–63.
- Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 355: 2542–50.
- Lima A.B., Macedo L.T., Sasse A.D. (2011) Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 6: e22681.
- Soria J.M.A., Reck M., Sandler A. et al. (2010) Meta-analysis of randomized phase II/III trials adding bevacizumab to platin-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann. Oncol.*, 21 (Suppl 8): viii147.
- Park J.O., Kim S.W., Ahn J.S. et al. (2007) Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 25: 5233–9.
- Gridelli C., Ardizzoni A., Le Chevalier T. et al. (2004) Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann. Oncol.*, 15: 419–26.
- Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The elderly lung cancer vinorelbine Italian Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 66–72.
- Lilenbaum R., Villafor V.M., Langer C. et al. (2009) Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J. Thorac. Oncol.*, 4: 869–74.
- Quoix E., Zalcm G., Oster J.P. et al. (2011) Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*; 378: 1079–88.
- Lilenbaum R., Mauro M., Pereira J.R. et al. (2012) A randomized phase III trial of single agent pemetrexid (P) versus carboplatin and pemetrexid (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2. *J. Clin. Oncol.*, 30: abstr 7506.

34. Porta R., Sanchez-Torres J.M., Paz-Ares L. et al. (2011) Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur. Respir. J.*, 37: 624–31.
35. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. (2010) Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 11: 521–9.
36. Di Maio M., Chiodini P., Georgoulas V. et al. (2009) Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27: 1836–43.
37. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 22: 1589–97.
38. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. (2000) 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.*, 18: 2095–103.
39. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353: 123–32.
40. Ciuleanu T., Stelmakh L., Cicen S. et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 13: 300–8.
41. Vamvakas L.A.S., Kentepozidis N.K., Karampeazis A. et al. (2010) Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J. Clin. Oncol.*, 28: suppl abstr 7519.
42. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al. (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 372: 1809–18.
43. Zhang X., Zang J., Xu J. et al. (2011) Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis. *Chest*, 140: 117–26.
44. Paz-Ares L., De Marinis F., Dediu M. et al. (2012) PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.*, 30: abstr LBA7507.
45. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. et al. (2004) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, doubleblind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 100: 2613–21.
46. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 29: 1125–32.
47. Reck M., von Pawel J., Zatlouk P. et al. (2009) 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.*, 27: 1227–34.

Публикація підготовлена редакцією по матеріалам статті Peters S., Adjei A.A., Gridelli C., et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group «Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up» (Ann. Oncol. 2012; 23 (Suppl 7): vii56-vii64), предоставленной ООО «Рош Украина».

Діагностика та лікарська терапія у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені: рекомендації ESMO

S. Peters, A.A. Adjei, C. Gridelli, M. Reck, K. Kerr, E. Felip on behalf of the ESMO Guidelines Working Group

Резюме. Представлено розділи оновлених у червні 2012 р. рекомендацій робочої групи ESMO, які стосуються сучасних алгоритмів діагностики та лікарської терапії при метастатичному недрібноклітинному раку легені. Діагностика цієї нозологічної форми має включати, крім традиційних методів, тестування пухлин на наявність мутацій, які активують EGFR, в окремих ситуаціях — інверсії хромосоми 2, наслідком яких є поява злитого гена EML4/ALK. Постульовано застосування інгібітора тирозинкінази EGFR ерлотинібу в 1-й і/або наступних лініях лікування за наявності активованого EGFR, а також незалежно від статусу EGFR у випадку прогресування захворювання після традиційної хіміотерапії (як мінімум 1 курсу). Відзначено також результативність використання інгібітора ангіогенезу бевацизумабу в пацієнтів з PS (performance status) 0–1 в комбінації з 1-ю лінією хіміотерапії платиновмісними режимами.

Ключові слова: метастатичний недрібноклітинний рак легені, епідеміологія, діагностика, терапія, мутації EGFR, ерлотиніб (Тарцева), бевацизумаб (Авастин), ефективність.

ESMO clinical practice guidelines for diagnosis and drug therapy of patients with metastatic non-small-cell lung cancer

S. Peters, A.A. Adjei, C. Gridelli, M. Reck, K. Kerr, E. Felip on behalf of the ESMO Guidelines Working Group

Summary. The article presents sections updated in June 2012 recommendations of the ESMO working group, concerning modern algorithms of diagnostics and drug therapy in metastatic non small cell lung cancer. Diagnosis of non small cell lung cancer should include, in addition to traditional methods, testing of the tumor in the presence of mutations, activating EGFR, in some situations — inversions in chromosome 2, the consequence of which is the emergence of the EML4/ALK fusion gene. It was postulated application of the inhibitor of tyrosine kinase activity of EGFR erlotinib in the first-line and/or subsequent lines of treatment in the presence of activated EGFR, as well as regardless of the EGFR status in the case of the progression of the disease after the traditional chemotherapy (at least one course). Also is pointed out the effectiveness of the inhibitor of angiogenesis bevacizumab in patients with PS 0–1 in combination with first-line of chemotherapy platinum-based regimens.

Key words: metastatic non-small-cell lung cancer, epidemiology, diagnosis, therapy, EGFR mutations, erlotinib (Tarceva), bevacizumab (Avastin) efficacy.