

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК 616.24-006.04-085.277.3-076.5

Юдин Д.И., Антеев А.А., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Лактионов К.К.

## ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IV СТАДИИ ПОСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

*Выполнение повторных биопсий широко не распространено в настоящее время в рамках клинической практики у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Однако выявление активирующей мутации, других молекулярных и генетических нарушений может значительно изменить тактику лечения и прогноз для этих пациентов. У 29 больных с распространенным НМРЛ после предварительно проведенного лекарственного лечения были выполнены повторные биопсии и опухолевый материал исследовали на ряд генетических изменений (активирующие мутации гена EGFR, T790M, мутации гена KRAS, транслокация ALK, ROS1, экспрессия PD-L1). Полученные результаты были использованы для изменения тактики лечения данных больных.*

**Ключевые слова:** повторная биопсия; распространенный немелкоклеточный рак легкого; EGFR; ALK; PD-1; PDL-1.

**Для цитирования:** Юдин Д.И., Антеев А.А., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Лактионов К.К. Повторная биопсия у больных немелкоклеточным раком легкого IV стадии после лекарственного лечения. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 179–185. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-179-185

**Для корреспонденции:** Юдин Денис Иванович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинических биотехнологий; 115378, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23; E-mail: yudinden@mail.ru.

*Yudin D.I., Anteev A.A., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Laktionov K.K.*

REBIOPSY IN IV STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS AFTER SYSTEMIC THERAPY  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

*Rebiopsies are not performed in currently clinical practice for the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, identification of as an activating mutation, as other molecular and genetic disorders can considerably change management and prognosis for these patients. Twenty-nine patients with advanced NSCLC after systemic therapy were rebiopsied and samples were studied for a limited range of genetic alterations (sensitizing EGFR mutations, T790M, KRAS gene mutations, translocation of ALK, ROS1, expression PD-L1). Results were used for making decision on further treatment.*

**Key words:** rebiopsy; advanced non-small cell lung cancer; NSCLC; EGFR; ALK; PD-1; PDL-1.

**For citation:** Yudin D.I., Anteev A.A., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Laktionov K.K. Rebiopsy in IV stage non-small-cell lung cancer patients after systemic therapy. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(4): 179–185. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-179-185

**For correspondence:** Denis I. Yudin, MD, PhD; Senior researcher of the Department of clinical biotechnology; E-mail: yudinden@mail.ru.

**Information about author:** Yudin D.I., <http://orcid.org/0000-0002-0620-2696>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 15 Marth 2016  
Accepted 24 Marth 2016

В настоящее время у большинства больных (60–80%) с вновь выявляемым немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в России заболевание диагностируется в III–IV стадии, что требует лекарственного лечения [1]. Причем у значительной части заболевание верифицируется лишь по данным цитологического исследования, а в некоторых лечебных учреждениях 1-я линия терапии назначается без морфологической верификации (на основании клинико-рентгенологической картины). При этом часть больных с потенциальной чувствительностью к высокоэффективной таргетной и иммунотерапии не получают адекватного лечения из-за невозможности выполнить весь спектр молекулярно-генетических исследований.

### Методы биопсии

Вопрос получения адекватного количества морфологического материала актуален как для клинических исследований (большинство из протоколов 2-й линии лечения НМРЛ в настоящее время требуют гистоло-

гический материал), так и для повседневной практики. Ведущей проблемой остается выбор метода получения материала, так как основными критериями являются травматичность и инвазивность метода, а также получение адекватного количества опухолевой ткани. В образцах, предназначенных для получения ДНК, РНК и белковых лизатов, должно содержаться не менее 60% опухолевых клеток. Возвращаясь к морфологической структуре, необходимо еще раз подчеркнуть, что и опухолевые клетки, полученные от пациента, представляют собой вследствие генетической нестабильности гетерогенную популяцию [2]. И получение именно гистологического материала принципиально. При центральной клинико-анатомической форме заболевания или подкожном расположении метастатического очага не возникает значительных трудностей для получения материала, вполне достаточно выполнения бронхоскопии либо тотальной биопсии подкожного образования (причем зачастую под местной анестезией). Основные трудности

**Исследования III фазы, сравнивающие эффективность иТК и химиотерапии в 1-й линии лечения**

Исследование	Режим	Медиана БРВ, мес	Медиана ОВ, мес	Частота объективных ответов, %
IPASS (21)	Гефитиниб-карбоплатин/паклитаксел	9,5–6,3	21,6–21,9	71,2–47,3
NEJ002 (22)	Гефитиниб-карбоплатин/паклитаксел	10,8–5,4	27,7–26,6	73,7–30,7
OPTIMAL (23)	Эрлотиниб-гемицитабин/карбоплатин	13,1–4,6	22,7–28,9	83–36
EURTAC (24)	Эрлотиниб-цисплатин/доцетаксел/ гемицитабин	9,7–5,2	19,3–19,5	58–15

возникают при расположении целевых опухолевых очагов в плевральной полости либо в легочной паренхиме. При торакоскопических вмешательствах диагностический материал в адекватном количестве и качестве удается получить практически в 100% случаев [3]. Однако у ранее леченных больных условия оперирования зачастую хуже за счет изменения структуры тканей, развития спаек в плевральной полости и т. д.

*Изменение тактики лечения*

Современные успехи в лечении НМРЛ в значительной степени связаны с пониманием молекулярно-генетических характеристик опухоли. Показательно исследование М. Kris и соавт. [4] по сравнению результатов лекарственного лечения больных НМРЛ на основе определения генетического статуса опухоли: медиана выживаемости больных в группе таргетной терапии, назначенной на основании выявления активирующей мутации, составила 3,5 года, а в группе без активирующих мутаций – 2,1 года. Спектр выявленных мутационных изменений: KRAS (25%), EGFR (15%), транслокации ALK (8%), редкие мутации EGFR (6%), 2 одновременные мутации (4%), BRAF (2%), HER2 (2%), PIK3CA (1%), MET-амплификация (1%), NRAS (1%), MEK1 (< 1%). Лечение пациенты получали как в рамках клинической практики, так и в клинических исследованиях [4].

*Мутация EGFR и резистентность к ингибиторам тирозинкиназ*

Ген EGFR кодирует трансмембранный белок – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который при связывании с соответствующими лигандами инициирует передачу сигнала по нескольким внутриклеточным каскадам, активность которых регулирует ряд процессов, прежде всего – выживаемость клеток и их пролиферацию. Точечные мутации в 18-м экзоне, делеции в 19-м экзоне и точечные мутации в 21-м экзоне гена EGFR ассоциированы с потенциальной гиперчувствительностью опухолевых клеток к гефитинибу и эрлотинибу. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ ингибиторами тирозинкиназ (иТК) 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. Целый ряд исследований продемонстрировал преимущество иТК перед химиотерапией в 1-й линии лечения [5–8] (табл. 1).

Нередко в клинической практике получение результатов молекулярно-генетического исследования

опухоли затягивается, в том числе и из-за малого количества опухолевого материала, и пациенты начинают лечение с химиотерапии. Однако для пациентов с мутацией гена EGFR доказана эффективность и во 2-й линии лечения. В исследовании O. Fiala и соавт. [9], сравнивавшем результаты лечения эрлотинибом и доцетакселом во 2-й линии лечения распространенного НМРЛ, безрецидивная выживаемость составила 2,1 мес в группе доцетаксела против 1,9 мес в группе эрлотиниба у пациентов без мутаций ( $p = 0,879$ ) и 8,4 мес у пациентов с мутацией EGFR ( $p = 0,017$ ). Назначение эрлотиниба или афатиниба у «EGFR-положительных» пациентов во 2-й линии лечения вошло в клинические рекомендации [10].

Приобретенная устойчивость изначально чувствительных к гефитинибу и эрлотинибу опухолевых клеток в большинстве случаев связана с возникновением в гене EGFR вторичных мутаций (T790M), а также с активацией других протоонкогенов (чаще всего – MET, KRAS, BRAF, HER2) и с мелкоклеточной трансформацией клеток аденокарциномы [11, 12].

Руководства по 2-й линии терапии положительного по мутациям EGFR НМРЛ включают двухкомпонентную химиотерапию на основе производного платины [10]. Однако в настоящее время проводится ряд исследований препаратов 3-го поколения иТК, от применения которых ожидается лучший эффект, чем от стандартной химиотерапии. Например, препарат AZD9291 (TAGRISSO, osimertinib; AstraZeneca) является мощным необратимым ингибитором EGFR как с единственной мутацией (т. е. EGFR+, мутация, обеспечивающая чувствительность к иТК), так и с двумя мутациями (т. е. EGFR+/T790M+, мутация, придающая резистентность к иТК) со значимым порогом селективности по отношению к немутантному типу EGFR (в настоящее время продолжается исследование AURA3). Еще один препарат – роцилетиниб (Clovis Oncology), также является необратимым ингибитором EGFR, в том числе с мутацией T790M; исследование его эффективности продолжается в рамках программы TIGER3.

*Транслокация ALK, ROS1*

Современные клинические руководства выделяют уникальную подгруппу больных НМРЛ, где опухоль содержит перестроенный ген ALK, так называемый ALK-позитивный (или ALK+) рак легкого [13]. Согласно современным оценкам, варианты перестройки ALK имеются в 3–5% случаев НМРЛ в зависимости от популяции и используемого метода выявления ALK [13, 14]. ALK-позитивный НМРЛ – особая подгруппа опухолей, исходно резистентных к иТК EGFR. Она клинически схожа (гистоло-

гически аденокарцинома, мало- или некурившие) с таковой в группе пациентов, имеющих мутацию *EGFR* в опухоли. Выявление химерного *ALK*, как правило, исключает наличие мутаций *EGFR* и *KRAS*; однако отмечались одновременные мутации [15–17]. Кризотиниб (Кскалори, XALKORI; Pfizer) конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов *ALK*, *MET* и *ROS1*, рекомендован FDA 26 августа 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*-положительных опухолях в качестве 1-й линии лечения распространенного НМРЛ [10]. 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* [18]. Непосредственная эффективность кризотиниба в группе 116 больных *ALK*-положительным НМРЛ, ранее уже получавших несколько вариантов лекарственной терапии, составила 61%; вероятность выживаемости без прогрессирования (ВБП) к 6 и 12 мес – 90 и 81% соответственно при медиане ВБП около 10 мес [19]. По результатам рандомизированного клинического исследования III фазы (PROFILE 1007) во 2-й линии лечения *ALK*-положительного НМРЛ кризотиниб был существенно эффективнее стандартных режимов химиотерапии доцетакселом и пеметрекседом [20].

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. 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. К вариантам вторичных мутаций можно отнести мутации *EGFR* и *KRAS*, увеличение числа копий гена *KIT* и лиганд-зависимые варианты активации «дикого» типа *EGFR* и *HER2* [21]. Первым препаратом – иТК *ALK* 2-го поколения, зарегистрированным FDA (29 апреля 2014 г.), стал церитиниб (Zykadia, LDK378; Novartis). Церитиниб рекомендован для лечения метастатического *ALK*-положительного НМРЛ при развитии резистентности к кризотинибу [22]. 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 мутаций киназного домена *ALK*, определяющих резистентность к кризотинибу [23, 24].

#### Мутация *KRAS*

Ген *KRAS*, относящийся к протоонкогенам, кодирует цитоплазматические белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Активирующие мутации *KRAS* выявляются в 15–30% опухолей легкого, чаще у курящих. Повреждения *KRAS* практически никогда не

встречаются одновременно с мутациями *EGFR* и *ALK*; это связано с тем, что все перечисленные события активируют один и тот же сигнальный каскад. Соматические повреждения *KRAS* обычно проявляются аминокислотными заменами, влияющими на пространственную структуру белка, поэтому мутированные молекулы семейства *RAS* рассматривались как идеальные мишени для разработки таргетных препаратов. Однако это направление работ пока не увенчалось успехом, но поиски альтернативных решений уже принесли свои результаты. В частности, мутация *KRAS* практически всегда сопровождается активацией нижележащего белка сигнального каскада – киназы *MEK* [25]. В настоящее время продолжается клиническая программа (SELECT-1), оценивающая эффективность добавления ингибитора *MEK* (препарат селуметиниб, selumetinib) к доцетакселу во 2-й линии терапии *KRAS*-мутированного НМРЛ; исследование 2-й фазы показало увеличение общей продолжительности жизни пациентов с 5,2 до 9,4 мес [26].

#### Экспрессия *PDL-1*

Таргетная терапия позволила улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения для пациентов с мутациями. Однако случаи выявления мутаций составляют всего 15–20% от всего числа заболевших.

Иммунотерапия может представлять альтернативный подход к лечению рака легкого, способный коренным образом изменить положение вещей. В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки использования собственной иммунной системы пациента для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. Иммунотерапия прошла за это время долгий путь, полный взлетов и падений. И настоящей революцией, безусловно, стали ингибиторы «контрольных точек», точкой приложения которых является один из ключевых путей взаимодействия опухолевой клетки и иммунной системы – взаимодействие рецептора программируемой клеточной гибели *PD-1* на активированных Т-лимфоцитах и лиганда программируемой клеточной гибели *PD-L1* на опухолевой клетке.

Препараты анти *PD-1* и анти *PD-L1*, ставшие прорывами 2014–2015 гг., коренным образом изменили взгляд на прогноз пациентов с диссеминированным НМРЛ, прогрессирующим на предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Ниволумаб (BMS-936558, Опдиво) – полностью человеческое моноклональное антитело к *PD-1* – было одобрено к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в марте 2015 г. и в Европейском союзе в июле 2015 г. для лечения больных метастатическим плоскоклеточным НМРЛ, получавших ранее химиотерапию на основе препаратов платины. Одобрение основано на результатах многоцентровых рандомизированных исследований III фазы: CheckMate-017 [27] и CheckMate-057 [28]. В исследование CheckMate-017 включили 272 пациента. Сравнивали эффективность ниволумаба и доцетаксела у ранее леченных больных плоскоклеточным раком легкого. Медиана общей выживаемости составила 9,2 мес в группе ниволумаба и 6 мес в группе химиотерапии. Частота объективного ответа была выше в группе ниволумаба (20%

против 9%). Медиана безрецидивной выживаемости (3,5 мес против 2,8 мес) и 1-летняя выживаемость (42% против 24%) также были выше у пациентов, получавших ниволумаб. Экспрессия PD-L1 в данном исследовании не показала прогностической значимости. В исследовании CheckMate-057 сравнивали эффективность ниволумаба и доцетаксела у ранее леченных больных неплоскоклеточным раком легкого. 582 пациента были включены в исследование. Полученные результаты показали преимущество ниволумаба в частоте объективного ответа (19,2% против 12,4%) и общей выживаемости (12,2 мес против 9,4 мес). Ответ опухоли на терапию ниволумабом сохраняется длительное время, медиана длительности опухолевого ответа 17,1 мес против 5,6 мес. У 78% пациентов отмечалась экспрессия PD-L1, у данных больных в группе ниволумаба отмечалось увеличение частоты объективных ответов и общей выживаемости. Профиль безопасности ниволумаба более благоприятный в сравнении с доцетакселом. Нежелательные явления при терапии ниволумабом отмечены менее чем у 10% пациентов. Пембролизумаб (МК 3475, Кейтруда) – моноклональное антитело, блокирующее PD-1, – для лечения больных НМРЛ с экспрессией лиганда PD-L1, которые ранее получали платиносодержащую химиотерапию. Ускоренно одобрено 2 октября 2015 г. FDA, США. Одобрение было основано на результатах международного многоцентрового исследования Trial P001, в которое был включен 61 пациент с НМРЛ и экспрессией PD-L1 на более чем 50% клеток опухоли. Ранее больные получали стандартную химиотерапию. Частота объективных ответов составила 41%. Убедительным доводом эффективности препарата для FDA стала длительность ответов на лечение пембролизумабом: медиана длительности ответа не была достигнута. 84% пациентов остаются без признаков прогрессирования болезни. В исследовании KEYNOTE-010 II/III фазы проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения пембролизумаба в дозах 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела. В испытаниях приняли участие 1034 пациента с положительной экспрессией лиганда PD-L1. Согласно предварительным данным, на фоне применения пембролизумаба (в обеих дозировках) средняя продолжительность жизни была выше, чем при использовании доцетаксела. При этом эффективность пембролизумаба была выше у пациентов с большей экспрессией лиганда PD-L1 [29]. Большой интерес также вызывают исследования препаратов, ингибирующих PD-L1. Потенциально препараты этой группы будут иметь более высокую эффективность при уменьшении частоты и выраженности побочных эффектов.

## НАШ ОПЫТ

### Материал и методы

С ноября 2013 г. по июль 2015 г. повторные диагностические вмешательства были выполнены у 29 больных с диссеминированным НМРЛ, ранее получивших системное лекарственное лечение: 14 (48,3%) человек после 2-компонентной химиотерапии (от 1 до 3 линий) и 15 (51,7%) человек, получавших таргетную терапию иТК (эрлотиниб/афатиниб). Из них мужчин было 7 (24%), женщин – 22 (76%). Возраст больных варьировал от 32 до 86 лет. Обязательным условием

было получение гистологического материала адекватного качества и количества для полноценного молекулярно-генетического исследования. В спектр исследуемых изменений включались: иммуногистохимическое исследование, мутация *EGFR*, транслокация *ALK*, *ROS1*, мутация T790M, *KRAS*, экспрессия PD-L1. Пациентам выполнены следующие диагностические вмешательства: 14 (48,3%) торакоскопии с биопсией опухоли легкого/плевры, 11 (37,9%) тотальных биопсий метастатических измененных периферических лимфатических узлов, 3 (10,3%) бронхоскопии с биопсией и 1 (3,5%) биопсия метастаза в мягких тканях. Следует отметить, что у 6 (42,8%) пациентов при выполнении торакоскопических вмешательств была выполнена конверсия в торакотомию из-за выраженных спаечных изменений в плевральной полости на фоне ранее проведенного лечения (у 1 пациента в анамнезе диагностическая торакоскопия с плевродезом). Адекватное количество опухолевого материала в группе диагностических торакоскопий удалось получить в 7 (87,5%) из 8 случаев, в группе конверсий с торакотомией – в 4 (66,7%) из 6 случаев. При биопсии периферических лимфатических узлов и метастаза в мягких тканях удалось получить достаточное количество материала во всех (100%) случаях, при этом осложнений не отмечено. По результатам проведенных бронхоскопий с биопсией (2 – центральный рак легкого, 1 – периферический рак с централизацией) материал был получен во всех случаях. У 1 больного после проведенной процедуры отмечено кровохарканье, которое было купировано амбулаторно и не потребовало госпитализации.

### Результаты

По данным проведенных исследований полученного опухолевого материала, дальнейшая тактика лечения изменилась у 12 (41,4%) из 29 больных: у 5 выявлена мутация T790M+ (получают терапию иТК 3-го поколения в рамках клинического исследования), у 2 выявлена активирующая мутация гена *EGFR* в 19-м экзоне (назначен гефитиниб (1 пациент) в рамках клинической практики и афатиниб (1 пациент) в рамках клинического исследования), у 1 пациента выявлена мутация *KRAS* (получает лечение в рамках клинического исследования), у 1 больного выявлена высокая экспрессия PD-L1 (получает лечение пембролизумабом в рамках клинического исследования), 2 пациента получают кризотиниб (1 – ROS1+ и 1 – ALK+), у 1 больного после иммуногистохимического исследования изменился диагноз – диссеминированный рак предстательной железы. Подробно клинические и анамнестические данные по первичной верификации диагноза и результаты повторных биопсий представлены в табл. 2.

(1) – при иммуногистохимическом исследовании диагноз изменен – рак предстательной железы.

### Заключение

Выбор дальнейшего лечения у больных диссеминированным НМРЛ после прогрессирования, особенно при неизвестном или неполном мутационном статусе, в рамках повседневной клинической работы не представляет больших альтернатив. Наиболее часто назначается очередная линия химиотерапии, если общее состояние пациента позволяет. Однако выполнение диагностических повторных вмешательств,

Таблица 2

**Первичная верификация НМРЛ и результаты повторных биопсий**

Первичная биопсия	Первичная верификация	Повторная биопсия	Получение материала	Спектр молекулярно-генетических исследований						
				<i>EGFR</i>	<i>T790M</i>	<i>ALK</i>	<i>ROS1</i>	<i>KRAS</i>	Экспрессия PD-L1	
ТТБ	ЦИТ	Торакотомия	Получен	+						
ОБМ	ГИСТ	БЛ	Получен		-					
БЛ	ГИСТ	БЛ	Получен		-					
ОГМ	ГИСТ	БЛ	Не получен							
Бронхоскопия	ЦИТ	Торакотомия	Получен		+					
Лобэктомия	ГИСТ	БЛ	Получен		-					
Бронхоскопия	ЦИТ	Торакоскопия	Получен		-					
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен		+					
ТТБ	ЦИТ	Торакотомия/ Резекция ребра	Не получен							
Торакоскопия	ГИСТ	Бронхоскопия	Получен		+					
Торакоскопия + плевродез	ГИСТ	Торакотомия	Не получен							
Торакоскопия	ГИСТ	Торакотомия	Получен		-					
Бронхоскопия	ГИСТ	БЛ	Получен		+					
Торакотомия, атипичная резекция	ГИСТ	Бронхоскопия	Не получен							
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	-		-				+
Бронхоскопия	ЦИТ	БЛ	Получен	-		-	-	-		
ТБЛ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	-		-	-	-		
Бронхоскопия	ЦИТ	БЛ	Получен	-		-	+	-		+
Бронхоскопия	ЦИТ	Бронхоскопия	Получен	-		-	-	-		
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Не получен							
Бронхоскопия	ЦИТ	БЛ	Получен	-		-	-	-		
ТТБ	ЦИТ	БЛ	Получен		+					
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	-		-	-	-		
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	-		-	-	-		+
ТБЛ	ЦИТ	БЛ	Получен (1)							
ТТБ	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	+						
Бронхоскопия	ЦИТ	Торакоскопия	Получен	-		-	-	-		
ТТБ	ЦИТ	БПМ	Получен	-		+				
Медиастиноскопия	ГИСТ	БЛ	Получен		-					

Примечание. ТТБ – трансторакальная биопсия; ОБМ – открытая биопсия метастаза; ГИСТ – гистологический материал; ЦИТ – цитологический материал; БЛ – биопсия лимфатического узла; ОГМ – операция на головном мозге; ТБЛ – тонкоигольная биопсия лимфатического узла; БМ – биопсия подкожного метастаза.

несмотря на значительные трудности в ряде случаев, позволяет изменить тактику лечения, включить пациента в клиническое исследование (большинство протоколов в настоящее время требуют наличия гистологического материала) и в результате улучшить качество и увеличить срок жизни данных больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3, прил. 1).
2. Зборовская И.Б. Современные стратегии исследования маркеров опухолевого роста в клинической практике. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 1 (2): 4–15.
3. Аллахвердиев А.К., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Современные возможности видеоторакоскопии в практике торакальной онкологии. Вестник Московского онкологического общества. 2009; (6–8).

4. Johnson B.E., Kris M.G., Berry L.D. et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl.): Abstr. 8019.
5. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–57.
6. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–8.
7. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–42.
8. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–46.
9. Fiala O., Pesek M., Finek J., Krejci J., Bortlicek Z., Benesova L., Minarik M. Second line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy. *Neoplasma.* 2013; 60 (2): 129–34.
10. NCCN guidelines, ver. 1.2014. www.nccn.org
11. 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.
12. Ohashi K., Sequist L.V., Arcila M.E. et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012; 109: E2127–33.
13. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1693–703.
14. 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.
15. Rodig S., Shaw A.T., Costa D. et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5216–23.
16. Shaw A., Costa D., Mino-Kenudson M. 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.
17. Zhang X., Zhang Sh., Yang X., Yang J., Zhou Q., Yin L. 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.
18. Tan W., Wilner K.D., Bang Y., Kwak E.L., Maki R.G., Camidge D.R. 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 (15S): Abstr. 2596.
19. 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.
20. Shaw A.T., Kim D-W, Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (25): 2385–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 60 (6): 48–55.
26. Jänne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R. et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 38–47.
27. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D. R. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1627–39.
28. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H., Spigel D.R. et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. LBA109.
29. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7.

## REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer statistics in Russia and CIS in 2009. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2011; 22 (3, pril. 1). (in Russian)
2. Zborovskaya I.B. Modern strategies for study of tumor's markers in clinical practice. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2014; 1 (2): 4–15. (in Russian)
3. Allakhverdiev A.K., Laktionov K.K., Polotskiy B.E., Davydov M.I. Modern opportunities at video thoracoscopy in practice of thoracic oncology. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva.* 2009; (6–8): (in Russian)
4. Johnson B.E., Kris M.G., Berry L.D. et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl.): Abstr. 8019.
5. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–57.
6. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–8.
7. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–42.
8. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–46.
9. Fiala O., Pesek M., Finek J., Krejci J., Bortlicek Z., Benesova L., Minarik M. Second line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy. *Neoplasma.* 2013; 60 (2): 129–34.
10. NCCN guidelines, ver. 1.2014. www.nccn.org
11. 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.
12. Ohashi K., Sequist L.V., Arcila M.E. et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012; 109: E2127–33.

13. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1693–703.
14. 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.
15. Rodig S., Shaw A.T., Costa D. et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5216–23.
16. Shaw A., Costa D., Mino-Kenudson M. 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.
17. Zhang X., Zhang Sh., Yang X., Yang J., Zhou Q., Yin L. 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.
18. Tan W., Wilner K.D., Bang Y., Kwak E.L., Maki R.G., Camidge D.R. 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 (15S): Abstr. 2596.
19. 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.
20. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (25): 2385–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Polyakov I.S., Imyanitov E.N. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2013; 60 (6): 48–55. (in Russian)
26. Jänne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R. et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 38–47.
27. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D. R. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1627–39.
28. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H., Spigel D.R. et al Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. LBA109.
29. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7.

Поступила 15.03.16  
Принята к печати 24.03.16

## ПОДПИСКА НА «РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»


ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»  
ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ ЛЮБОЙ УДОБНЫЙ ДЛЯ ВАС СПОСОБ ПОДПИСКИ:

Подписка через интернет: [www.akc.ru](http://www.akc.ru)  
[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

Подписка на электронную версию журнала:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

В любом почтовом отделении РФ по действующим каталогам  
Индекс по каталогу «Роспечать»: **72159**  
Индекс по каталогу «Пресса России»: **41415**  
Форма подписки – полугодовая:  
На 1-е полугодие подписка принимается с 1 сентября  
На 2-е полугодие – с 1 апреля  
Подписка оканчивается в сроки, определяемые распространителем  
(Агентством «Роспечать») самостоятельно.

По всем вопросам, связанным с подпиской на журнал,  
Вы можете обратиться в отдел реализации периодической литературы:

 +7(495)678-6562  
e-mail: [strashko.mila@yandex.ru](mailto:strashko.mila@yandex.ru)