

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРЕПАРАТОМ ПЕМЕТРЕКСЕД (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России», Ростов-на-Дону 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: Introitus@mail.ru

Аннотация

Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием. В связи с тем, что более 70 % больных на момент постановки диагноза имеют местнораспространенный или генерализованный процесс, основной массе пациентов проводится лекарственное лечение. Оценены эффективность и токсичность препарата пеметрексед (алимта) у 24 больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого с известным статусом мутации EGFR. Пеметрексед вводился в дозе 500 мг/м² в монорежиме (8 пациентов) или в сочетании с препаратами платины (16 пациентов). У 3 (12,5 %) пациентов зафиксирована полная регрессия, у 7 (29,2 %) – частичная регрессия, у 10 (41,7 %) – стабилизация, у 4 (16,7 %) – прогрессирование. Медиана продолжительности жизни составила 14,8 мес. Были отмечены негематологические осложнения, как правило, со стороны пищеварительной системы. Среди гематологических осложнений наблюдалась лейкопения I степени – 27 (21,3 %), тромбоцитопения II и III степеней – по 1 (0,8 %) случаю. Осложнения не требовали назначения лекарственных препаратов или корректировались медикаментозно. По нашему опыту пеметрексед продемонстрировал высокую эффективность у больных с неплоскоклеточным НМРЛ в сочетании с низкой частотой возникновения побочных эффектов и контролируемой токсичностью.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, мутация EGFR, химиотерапия, пеметрексед.

Рак легкого (РЛ) является самым распространенным злокачественным новообразованием. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2012 г. в мире зарегистрировано 1,8 млн случаев этого заболевания, что составляет 13 % от общего числа всех выявленных онкологических заболеваний. Также РЛ стал наиболее частой причиной смертей от рака – 1,6 млн летальных исходов, что составляет 19,4 % от общего числа смертей, ассоциированных со злокачественными новообразованиями [7]. В России в 2012 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак легкого занимал первое место (18,7 %), у женщин – 9-е место (3,6 %). В структуре смертности у мужчин он находился на первом месте (26,8 %), у женщин – на 4-м месте (6,6 %) [2].

Основным методом лечения РЛ является хирургический. Учитывая тот факт, что на момент постановки диагноза более 70 % больных имеют местнораспространенный или генерализованный процесс, значительная часть пациентов подлежит лишь комбинированной химиотерапии (ХТ), направленной на увеличение продолжительности

жизни и улучшение ее качества [8, 11]. Около 80–90 % всех случаев рака легкого представлено немелкоклеточными вариантами. Внедрение в клиническую практику таких противоопухолевых препаратов, как паклитаксел, гемцитабин, винорельбин, доцетаксел, пеметрексед, и включение их в платиносодержащие режимы позволило добиться улучшения результатов лечения больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [4, 5]. Современные схемы химиотерапии, наиболее часто применяющиеся в первой линии терапии НМРЛ, эффективны у 30–40 % больных, а показатели выживаемости могут варьировать от нескольких недель до нескольких лет у отдельных пациентов [3, 14, 16, 17, 19]. Одним из факторов, способствующих увеличению продолжительности периода ремиссии или стабилизации заболевания и, как следствие, увеличению выживаемости является назначение поддерживающей терапии у пациентов без прогрессирования заболевания после 1-й линии индукционной ХТ [3, 9, 10, 20]. Основной причиной того, что больные НМРЛ с одинаковой стадией заболевания и гистологическим вариантом опухоли могут иметь различные исходы и ответы

на лечение, является молекулярная гетерогенность опухоли. Кроме того, в выборе метода лечения НМРЛ поздних стадий имеет значение морфологический и молекулярно-генетический анализ опухоли. Для больных с распространенным НМРЛ важна роль молекулярных маркеров, заключающаяся в предсказании эффекта на конкретный вид лекарственного лечения [1, 13, 21]. Различны медианы выживаемости без прогрессирования у больных с мутациями EGFR, KRAS, ALK и при «тройном негативном» НМРЛ. Рядом исследований было доказано значение гистологического подтипа НМРЛ для эффективности ХТ пеметрекседом. Больным с неизвестным статусом мутаций, а также «трижды негативной» аденокарциномой легкого рекомендуют начинать лечение с комбинации пеметрексед/производные платины [12, 17].

Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности препарата пеметрекседа (алимта) у больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы

Лечение проведено 24 больным с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, из них мужчины – 15 (62,5 %), женщины – 9 (37,5 %). Средний возраст – $59,3 \pm 8,8$ года, минимальный – 44 года, максимальный – 77 лет. У 3 (12,5 %) пациентов диагностирован РЛ IIIA стадии, у 6 (25 %) – IIIB, у 15 (62,5 %) больных – IV стадии. Оценка по шкале ECOG у 3 (12,5 %) пациентов соответствовала 0, у 19 (79,2 %) – 1 баллу, у 2 (8,3 %) – 2 баллам.

По гистологической структуре у 23 (95,8 %) пациентов опухоль имела строение аденокарциномы разной степени дифференцировки, у 1 (4,2 %) – биморфного строения (сочетание аденокарциномы и плоскоклеточного рака без ороговения). При молекулярно-генетическом исследовании опухоли в 5 (20,8 %) случаях выявлена мутация гена EGFR, ответ получен в процессе лечения пеметрекседом, в дальнейшем эти пациенты переведены на терапию гефитинибом. У 19 (79,2 %) больных мутации гена EGFR не выявлено.

В монорежиме лечение получили 8 (33,3 %) пациентов, из них у 6 это была вторая линия ХТ после платиносодержащих режимов, у одного – 4-я линия ХТ. В сочетании с препаратами платины лечение получили 16 (66,7 %) пациентов (с цисплатином – 9, с карбоплатином – 7), у всех пациентов это была первая линия химиотерапии. Всем пациентам пеметрексед вводился в дозе 500 мг/м^2 . При использовании платиносодержащих режимов доза цисплатина составляла 75 мг/м^2 , карбоплатина – АUC 5–6. Всего проведено 127 курсов химиотерапии – от 1 до 15 курсов.

Для проведения лечения были использованы стандартные критерии включения: гистологически

подтвержденный неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, местнораспространенный или диссеминированный характер заболевания, удовлетворительные лабораторные показатели. Оценка эффективности лечения проводилась с помощью критериев RECIST [6]. Оценка токсичности лечения проводилась согласно критериям токсичности CTCAE v 3.0. Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана – Майера.

Результаты и обсуждение

При оценке ответа опухоли у 3 (12,5 %) пациентов зафиксирована полная регрессия (CR), у 7 (29,2 %) – частичная регрессия (PR), у 10 (41,7 %) – стабилизация (SD), у 4 (16,7 %) – прогрессирование (PD). В целом контроль роста опухоли наблюдался в 83,4 % случаев. Полная регрессия опухоли достигнута у 2 пациентов, получивших терапию дуплетом цисплатин/алимта, и у 1 пациента, получившего терапию дуплетом карбоплатин/алимта в 1-й линии от 4 до 6 курсов. Прогрессирование заболевания отмечено у 1 пациента, получившего терапию алимотой в монорежиме в 4-й линии, и у 3 пациентов, получивших терапию алимотой в монорежиме во 2-й линии. Важно отметить, что прогрессирование процесса у 1 из пациентов было связано с выявлением метастаза в головной мозг, при этом со стороны первичной опухоли и метастатических лимфоузлов наблюдалось уменьшение размеров. Медиана продолжительности жизни – 14,8 мес, одногодичная выживаемость – 57 %.

При анализе данных литературы было установлено, что одни авторы получили более скромные результаты лечения, другие – сопоставимые с нашими результатами. У ранее не леченных больных НМРЛ пеметрексед был эффективен в 18–20 % при медиане выживаемости 7–9 мес и одногодичной выживаемости 25–32 % [7]. G. Scagliotti et al. [16] выявили преимущество комбинации пеметрексед/цисплатин перед гемцитабин/цисплатин в первой линии терапии у больных неплоскоклеточным НМРЛ в отношении общей выживаемости (12,6 мес против 10,9 мес, $p=0,05$). По данным F.A. Shepherd et al. [18], объективный эффект пеметрекседа в дозе 500 мг/м^2 и цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день каждого 3-недельного курса в 1 линии химиотерапии достигал 45 % при медиане продолжительности жизни 11 мес и одногодичной выживаемости 50 %. При совместном применении пеметрекседа в дозе 500 мг/м^2 и карбоплатина АUC6 каждые 3 нед частота объективного эффекта в 1-й линии ХТ составила 29–32 % при медиане общей выживаемости 10–13,5 мес и одногодичной выживаемости 56 % [15].

Среди осложнений преобладали негематологические осложнения со стороны пищеварительной системы, которые фиксировались при каждом курсе ХТ, а именно, тошнота I–II степени в 68 (53,5 %), рвота II степени – в 36 (28,3 %) слу-

чаях. Эти осложнения в основном наблюдались у больных, получавших пеметрексед в сочетании с препаратами платины, и только у 1 пациента в монорежиме. Икота II степени наблюдалась у 1 пациента, который получил 6 (4,7 %) курсов пеметрекседа в монорежиме. Гриппоподобный синдром с лихорадкой II степени зафиксирован в 1 (0,8 %) курсе монотерапии пеметрекседом. Общая слабость I–II степени – в 45 (35,4 %) курсах. Среди гематологических осложнений наблюдалась лейкопения I степени – 27 (21,3 %), при этом количество нейтрофилов было больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Также отмечена тромбоцитопения II и III степени – по 1 (0,8 %) случаю. В одном случае задержка очередного курса ХТ составила 10 дней, и не в одном наблюдении дозы химиопрепаратов не снижались.

По данным литературы, при применении дуплета алипта/цисплатин высока частота гематологических осложнений. По данным F.A. Shepherd et al. [18] нейтропения III–IV степени наблюдалась у 59 % больных, тромбоцитопения – у 17 %, кожная токсичность I–II степени – у 36 %. При использовании комбинации алипта/карбоплатин гематологическая токсичность была представлена нейтропенией III–IV степени – у 26–30 % и тромбоцитопенией – у 18 % больных. Негематологическая токсичность на фоне приема фолатов и витамина

B12 встречалась менее чем у 5 % пациентов [15]. В работе G. Scagliotti et al. [16] основные гематологические проявления токсичности III–IV степени значимо ($p < 0,001$) реже встречались в группе цисплатин/пеметрексед, чем в группе цисплатин/гемцитабин (нейтропения 15 vs 27 %; анемия 6 vs 10 %; тромбоцитопения 4 vs 13 % соответственно). Также выявлена меньшая токсичность комбинации цисплатин/пеметрексед по сравнению с цисплатин/гемцитабин по таким побочным эффектам, как фебрильная нейтропения III–IV степени (1 vs 4 %; $p = 0,002$) и алоpecia всех степеней (12 vs 21 %; $p < 0,001$). Связанная с лечением тошнота III–IV степени, наоборот, чаще возникала при применении комбинации цисплатин/пеметрексед (7 vs 4 %; $p = 0,004$).

Заключение. Таким образом, пеметрексед (алипта) продемонстрировал высокую эффективность у больных с неплюскоклеточным НМРЛ. Наилучшие результаты получены при использовании алипты в сочетании с препаратами платины в 1-й линии терапии. Применение данного препарата отличается низкой частотой возникновения побочных эффектов и контролируемой токсичностью, что позволяет использовать его в монорежиме в качестве 2-й и последующих линий терапии неплюскоклеточного НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий // Фарматека. 2012. № 8. С. 9–22.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2013.
3. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Шолохова Е.А. Эффективность и профиль безопасности поддерживающей терапии пеметрекседом при немелкоклеточном раке легкого поздних стадий: обзор исследований III фазы // Современная онкология. 2013. Т. 15. № 1. С. 27–31.
4. Azzoli C.G., Temin S., Aliff T., Baker S. Jr., Brahmer J., Johnson D.H., Laskin J.L., Masters G., Milton D., Nordquist L., Pao W., Pfister D.G., Piantadosi S., Schiller J.H., Smith R., Smith T.J., Strawn J.R., Trent D., Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (28). P. 3825–3831. doi: 10.1200/JCO.2010.34.2774
5. D'Addario G., Frih M., Reck M., Baumann P., Klepetko W., Felip E. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (Suppl. 5): v116–9. doi: 10.1093/annonc/mdq189.
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
7. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).
8. Giorgio C.G., Pappalardo A., Russo A., Giuffrida D., Santini D., Petralia G., Castorina S., Nunzio R., Failla G., Bordonaro R. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Lung Cancer. 2006. Vol. 51 (3). P. 357–362.
9. Gridelli C., Maione P., Rossi A., Ferrara M.L., Bareschino M.A., Schettino C., Sacco P.C., Ciardiello F. Potential treatment options after firstline chemotherapy for advanced NSCLC: maintenance treatment or early second-line? // Oncologist. 2009. Vol. 14 (2). P. 137–147. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0152.

10. Grossi F., Aita M., Follador A., Defferrari C., Brianti A., Sinaccio G., Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature // Oncologist. 2007. Vol. 12 (4). P. 451–464.
11. Ozols R.F., Herbst R.S., Colson Y.L., Gralow J., Bonne J., Curran W.J., Eisenberg B.L., Ganz P.A., Kramer B.S., Kris M.G., Markman M., Mayer R.J., Raghavan D., Reaman G.H., Sawaya R., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Sweetenham J.W., Vahdat L.T., Winn R.J. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology // JCO. 2007. Vol. 25 (1). P. 146–162.
12. Peterson P., Park K., Fossella F. et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2 (4): S851 (abstract P2-238).
13. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover L., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Arta A., Cortesi E., Rolfi C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
14. Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M., Daniels M., Conron M., Williams R.A. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (9). P. 1496–1504. doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701.
15. Scagliotti G., Kortsik C., Dark G.G., Price A., Manegold C., Rosell R., O'Brien M., Peterson P.M., Castellano D., Selvaggi G., Novello S., Blat-

ter J., Kayitalire L., Crino L., Paz-Ares L. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 690–696.

16. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

17. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., Simms L., Shepherd F.A. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies // Oncologist. 2009. Vol. 14 (3). P. 253–263. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0232.

18. Shepherd F.A., Dancey J., Arnold A., Neville A., Rusthoven J., Johnson R.D., Fisher B., Eisenhauer E. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin in patients as first-line

therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of National Cancer Institute of Canada clinical trials group // Cancer. 2001. Vol. 92. P. 595–600.

19. Socinski M.A., Smit E.F., Lorigan P., Konduri K., Reck M., Szczesna A., Blakely J., Serwatowski P., Karaseva N.A., Ciuleanu T., Jassem J., Dediu M., Hong S., Vissere-Grul C., Hanauske A.R., Obasaju C.K., Guba S.C., Thatcher N. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (28). P. 4787–4792. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1548.

20. Stinchcombe T.E., Socinski M.A. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy // J. Thorac. Oncol. 2009. Vol. 4 (2). P. 243–250. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819516a6.

21. Zhang W., Guo N., Yu C., Wang H., Zhang Y., Xia H., Yu J., Lu J. Differential expression of ERCC1 in the primary tumors and metastatic lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer adenocarcinoma // Tumor Biol. 2012. Vol. 33. P. 2209–2216. doi: 10.1007/s13277-012-0482-4.

Поступила 31.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимирова Любовь Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: vlu@aanet.ru. SPIN-код: 4857-6202

Сторожакова Анна Эдуардовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: maumur@list.ru. SPIN-код: 2804-7474

Кабанов Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: Introitus@mail.ru. SPIN-код: 6369-0824

Калабанова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ России» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-код: 9090-3007

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL-CELL LUNG CARCINOMA WITH PEMETREXED (BY OWN EXPERIENCE)

L.Yu. Vladimirova, A.E. Storozhakova, S.N. Kabanov, E.A. Kalabanova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line, 344037-Rostov-on-Don, Russia, e-mail: Introitus@mail.ru

Abstract

Lung cancer is one of the most common malignant tumors. As over 70 % of patients at diagnosis have locally advanced or generalized process, the majority of patients receive drug treatment only. We evaluated effectiveness and toxicity of pemetrexed (Alimta) in 24 patients with locally advanced and metastatic non-squamous cell non-small-cell lung carcinoma with the known EGFR mutation status. Pemetrexed 500 mg/m² was administered as monotherapy (8 patients) or in combination with platinum-based drugs (15 patients). Three (12.5 %) patients showed complete regression, 7 (29.2 %) – partial regression, 10 (41.7 %) – stabilization, 4 (16.6 %) – progression. The median survival was 14.8 months. Non-hematological complications were registered, usually concerning the digestive system. Hematological complications included first-degree leukopenia – 27 (21.3 %), second- and third-degree thrombocytopenia – 1 case of each (0.8%). The complications did not require administration of drugs or were corrected medicamentally. We observed a high effectiveness of pemetrexed in patients with non-squamous NSCLC, as well as a low rate of complications and controlled toxicity.

Key words: non-small-cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, EGFR mutation, chemotherapy, pemetrexed.

REFERENCES

1. Vladimirova L.Yu., Kit O.I., Sholokhova E.A. The role of the histological and molecular analysis in choosing the method of treatment NSCLC late stages // *Farmateka*. 2012. № 8. P. 10–23. [in Russian]
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. M., 2013. [in Russian]
3. Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Sholokhova E.A. Efficacy and safety of pemetrexed maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a review of phase III studies // *Sovremennaja onkologija*. 2013. Vol. 15 (1). P. 27–31. [in Russian]
4. Azzoli C.G., Temin S., Aliff T., Baker S. Jr., Brahmer J., Johnson D.H., Laskin J.L., Masters G., Milton D., Nordquist L., Pao W., Pfister D.G., Piantadosi S., Schiller J.H., Smith R., Smith T.J., Strawn J.R., Trent D., Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (28). P. 3825–3831. doi: 10.1200/JCO.2010.34.2774
5. D'Addario G., Friih M., Reck M., Baumann P., Klepetko W., Felip E. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 5): v116–9. doi: 10.1093/annonc/mdq189.
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
7. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).
8. Giorgio C.G., Pappalardo A., Russo A., Giuffrida D., Santini D., Petralia G., Castorina S., Nunzio R., Faiella G., Bordonaro R. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 51 (3). P. 357–362.
9. Gridelli C., Maione P., Rossi A., Ferrara M.L., Bareschino M.A., Schettino C., Sacco P.C., Ciardiello F. Potential treatment options after firstline chemotherapy for advanced NSCLC: maintenance treatment or early second-line? // *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (2). P. 137–147. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0152.
10. Grossi F., Aita M., Follador A., Defferrari C., Brianti A., Sinaccio G., Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature // *Oncologist*. 2007. Vol. 12 (4). P. 451–464.
11. Ozols R.F., Herbst R.S., Colson Y.L., Galow J., Bonne J., Curran W.J., Eisenberg B.L., Ganz P.A., Kramer B.S., Kris M.G., Markman M., Mayer R.J., Raghavan D., Reaman G.H., Sawaya R., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Sweetenham J.W., Vahdat L.T., Winn R.J. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology // *JCO*. 2007. Vol. 25 (1). P. 146–162.
12. Peterson P., Park K., Fossella F. et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (4): S851 (abstract P2-238).
13. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover L., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfó C., Sanchez-Ronco M., Drozdowski A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
14. Russell P.A., Wainer Z., Wright G.M., Daniels M., Conron M., Williams R.A. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // *J. Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6 (9). P. 1496–1504. doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701.
15. Scagliotti G., Kortsik C., Dark G.G., Price A., Manegold C., Rosell R., O'Brien M., Peterson P.M., Castellano D., Selvaggi G., Novello S., Blatter J., Kayitalire L., Crino L., Paz-Ares L. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 690–696.
16. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemgaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
17. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., Simms L., Shepherd F.A. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies // *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (3). P. 253–263. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0232.
18. Shepherd F.A., Dancey J., Arnold A., Neville A., Rusthoven J., Johnson R.D., Fisher B., Eisenhauer E. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin in patients as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of National Cancer Institute of Canada clinical trials group // *Cancer*. 2001. Vol. 92. P. 595–600.
19. Socinski M.A., Smit E.F., Lorigan P., Konduri K., Reck M., Szczesna A., Blakely J., Serwatowski P., Karaseva N.A., Ciuleanu T., Jassem J., Dediu M., Hong S., Visseren-Grul C., Hanauske A.R., Obasaju C.K., Guba S.C., Thatcher N. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (28). P. 4787–4792. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1548.
20. Stinchcombe T.E., Socinski M.A. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy // *J. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4 (2). P. 243–250. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819516a6.
21. Zhang W., Guo N., Yu C., Wang H., Zhang Y., Xia H., Yu J., Lu J. Differential expression of ERCC1 in the primary tumors and metastatic lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer adenocarcinoma // *Tumor Biol.* 2012. Vol. 33. P. 2209–2216. doi: 10.1007/s13277-012-0482-4.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimirova Lyubov Yu., MD, Professor, Head of the Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: vlu@aaanet.ru. SPIN-code: 4857-6202.

Storozhakova Anna E., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: maymur@list.ru. SPIN-code: 2804-7474.

Kabanov Sergey N., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: Introitus@mail.ru. SPIN-code: 6369-0824.

Kalabanova Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Drug Therapy for Cancer, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don), Russia. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-code: 9090-3007.