© С.А. Тюляндин, О.А. Кузнецова, 2024
УДК 616-006-085.3
ББК 55.6-52
DOI: 10.31917/2504303

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.А. Тюляндин, О.А. Кузнецова

UNRESOLVED ISSUES AND PERSPECTIVES OF ANTICANCER DRUG THERAPY

С.А. Тюляндин
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0001-9807-2229. SPIN-code: 1347-2594.
О.А. Кузнецова
Младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-7753-3081. SPIN-code: 9210-5594.

S.A. Tjulandin
MD, PhD, chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moskva, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0001-9807-2229. SPIN-code: 1347-2594.
O.A. Kuznetsova
MD, chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0001-7753-3081. SPIN-code: 9210-5594.

Эта статья посвящена анализу ключевых проблем и перспектив развития химиотерапии и таргетной терапии в онкологии. Рассмотрены исторические аспекты развития методов лечения и их ограничения, такие как устойчивость опухолей, побочные эффекты препаратов. Также описаны потенциальные направления для повышения эффективности противоопухолевой терапии, основанные на достижениях молекулярной биологии, генетики.
Ключевые слова: *химиотерапия, таргетная терапия, моноклональные антитела, тирозинкиназные ингибиторы, конъюгированные моноклональные антитела, резистентность к противоопухолевой терапии.*

This article is dedicated to the analysis of key challenges and future prospects in the development of chemotherapy and targeted therapy in oncology. The historical aspects of treatment methods and their limitations, such as tumor resistance and drug side effects, are reviewed. Additionally, potential approaches to enhancing the effectiveness of cancer therapy, based on advances in molecular biology and genetics, are described.
Key words: *chemotherapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, conjugated monoclonal antibodies, resistance to anticancer therapy.*

Вступление

Не стоит рассматривать данный текст как классическую научную публикацию. Скорее, это эссе на заданную тему. При его написании объединились представители разных поколений онкологов-химиотерапевтов (или правильнее теперь нас называть онкологами, отвечающими за лекарственную терапию злокачественных опухолей), о чем свидетельствует и сам опыт работы: 45 и 5 лет. Надеемся, что это позволит избежать как возрастного пессимизма, так и свойственного молодости неоправданного оптимизма при размышлении о том, почему за многие годы существования лекарственного метода лечения, – в частности, его важнейших составляющих, химиотерапии и таргетной терапии, – мы все еще говорим о нерешенных проблемах.

Химиотерапия

Этот метод лечения злокачественных опухолей ведет свой отсчет с 1946 года, когда была опубликована первая статья по клиническому использованию алкилирующего препарата эмбихина у онкологических больных [1]. На рубеже 1970–1980 гг., когда один из авторов начал свой профессиональный путь, химиотерапия была паллиативным методом лечения метастатических больных, обладая скромным арсеналом лекарственных средств и демонстрируя еще более скромные результаты. Хотя тогда уже существовала и была опубликована теория Фишера о системном характере злокачественных опухолей, в клинической практике доминировала теория поэтапного метастазирования Холстеда [2, 3]. На тот момент при проведении химиотерапии мы считали, что опухоль представляет собой сообщество злокачественных клеток, произошедших от одной клетки-предшественницы (клональная теория), и обладающих одинаковыми генетическими, фенотипическими и функциональными свойствами. Наряду с органной принадлежностью и морфологическим строением, важнейшей характеристикой злокачественности была пролиферативная активность опухоли. Именно пролиферирующие клетки были мишенью химиотерапии, так как эффект существовавших противоопухолевых препаратов реализовывался через блокаду процесса митоза. Это достигалось за счет повреждения ДНК опухолевой клетки (алкилаты, производные нитрозомочевины и платины), нарушения процесса поддержания пространственной структуры ДНК (противоопухолевые антибиотики, производные подофиллотоксина) или блокаторы митоза (винкаалкалоиды, таксаны).

Из пионерских работ Скиппера на клеточных моделях было известно, что для полного излечения было необходимо уничтожить все опухолевые клетки, ибо даже одна из них, оставшаяся в живых, способна репопулировать опухоль и быть причиной ее прогрессии [4]. Им же было показано, что при каждом воздействии на опухоль противоопухолевого препарата происходит уничтожение лишь какой-то фракции (скажем, 90%) существующих клеток, а не все они. Из этого вытекало, что для получения максимального противоопухолевого эффекта необходимо использование максимально переносимой дозы цитостатика при проведении циклового курса лечения с минимальными интервалами между ними для исключения репопуляции опухолевых клеток. Также им было показано, что комбинируя противоопухолевые препараты, мы увеличиваем фракцию уничтожаемых опухолевых клеток (теперь она возрастает до 99%), что открыло путь к созданию и широкому применению различных комбинаций лекарственных средств.

Первый настоящий успех химиотерапевтического метода при лечении трофобластической болезни [5] и герминогенных опухолей яичка и яичника [6], а также более скромные достижения при лечении метастатического рака молочной железы [7] послужили мощным стимулом для широкого применения метода при лечении многих разновидностей солидных опухолей и создания новых противоопухолевых препаратов: таксанов (паклитаксел и доцетаксел), ингибиторов топоизомеразы I (иринотекан, топотекан), антиметаболитов (гемцитабин, пеметрексед), фторпиримидинов (капецитабин), винкаалкалоидов (винорельбин), производных платины (карбоплатин, оксалиплатин). Однако этот возросший арсенал противоопухолевых средств, чаще всего используемый в комбинациях, смог лишь незначительно увеличить продолжительность жизни диссеминированных больных наиболее частыми опухолями. Таковы немелкоклеточный рак легкого (продолжительность жизни при нем увеличилась с 7 до 10–12 мес.), тройной негативный рак молочной железы (с 12 до 18 мес.), рак яичников (с 18 до 24 мес.), рак желудка и колоректальный рак (с 6 до 10–12 мес.). Многие опухоли (рак поджелудочной железы, печени, почки, меланома, саркомы) практически не отвечали на попытки лекарственного лечения.

В 1980–1990-х гг. происходит переориентация использования химиотерапии от паллиативного назначения у диссеминированных больных к адъювантной и неоадъювантной терапии у больных операбельными опухолями. Этому способствует осознание системного характера заболевания, предложенный Фишером, из которого следовала целесообразность проведения системной терапии до или после локального лечения у больных с ранней стадией заболевания. Одновременно Саймон и Нортон на экспериментальных моделях показывают, что максимальный пролиферативный потенциал опухоли реализуется при ее росте до 2 см в диаметре с последующим всевозрастающим снижением скорости пролиферации при ее дальнейшем увеличении (кривая Гомперца) [8]. Из этого следовало, что химиотерапия может быть успешна на ранних этапах опухолевого процесса, особенно при воздействии на микрометастазы, и

малоэффективна при далеко зашедшем процессе, что и было доказано предшествующим опытом ее использования у метастатических больных. Одновременно они, как и Скиппер, показывают, что сокращение интервалов между курсами лечения и увеличение доз используемых противоопухолевых препаратов способно привести к полной элиминации опухолевых клеток. Это дает старт разработке и использованию дозоуплотненной (dose dense) адъювантной химиотерапии при раке молочной железы, ободочной кишки и высокодозной адъювантной химиотерапии при раке молочной железы.

Проведение химиотерапевтического лечения с адъювантной целью демонстрирует статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных злокачественными опухолями за счет снижения частоты локального рецидива и отдаленного метастазирования. Еще более популярным становится использование химиотерапии на предоперационном этапе лечения у больных с операбельными опухолями. Фишер и его коллеги доказали равную противоопухолевую эффективность предоперационного и адъювантного назначения химиотерапии без отрицательного влияния на течение послеоперационного периода у больных раком молочной железы [9]. Ее использование на предоперационном этапе имеет несколько важных преимуществ. Сокращение размеров опухоли позволяет начать системную терапию на ранних этапах болезни, большему числу пациентов выполнить органосохранную операцию, определить чувствительность опухоли к проводимой химиотерапии и стратифицировать больных на достигших полной морфологической регрессии и на тех, у кого остается резидуальная опухоль. Больные с полной регрессией, как правило, не нуждаются в проведении адъювантной терапии ввиду хорошего прогноза, в то время как больные с резидуальной опухолью демонстрируют высокую частоту прогрессирования и нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии другими препаратами, в том числе и в комбинации с иммунотерапией, гормонотерапией и таргетной терапией. Сегодня при лечении практически всех злокачественных опухолей используется или предоперационная, или адъювантная, или периоперационная системная терапия, фундаментом которой остается химиотерапия. Попытки использования высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга потерпели неудачу как при проведении адъювантной терапии, так и лечении метастатической болезни.

На переломе двух веков стало очевидным, что мы достигли предела возможностей химиотерапии как метода лечения, способного достигать излечения у части больных с ранними стадиями и редкими случаями излечения у диссеминированных пациентов. Основными нерешенными проблемами использования химиотерапии является ее низкая противоопухолевая эффективность и высокая токсичность. Следствием разочарования в возможностях классической химиотерапии стало прекращение разработки препаратов этого класса фармакологическими компаниями.

Низкая эффективность

Благодаря интенсивным экспериментальным исследованиям изменилось наше представление о канцерогенезе [10]. В процессе перехода нормальной клетки к злокачественной происходит накопление генетических мутаций и эпигенетических изменений в геноме, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза, дифференцировки, подвижности, а также целостности генома – геномной нестабильности. Последняя, вместе с постоянно идущим отбором, позволяет клетке в процессе перехода накапливать мутации, дающие ей преимущество в обеспечении эффективной пролиферации и инвазии. Следствием этого является формирование в опухоли многочисленных субклонов, отличающихся характером генетических изменений и биологическими свойствами: в частности, различной чувствительностью к химиотерапии. Химиотерапия и сама по себе является мощным фактором отбора: уничтожая чувствительные клетки, она освобождает место для пролиферации резистентных к ней клонов. Поэтому в момент окончания запланированного этапа химиотерапевтического лечения мы имеем остаточную опухоль, представленную резистентными клетками, которые обеспечивают дальнейшее прогрессирование процесса. Использование других противоопухолевых препаратов имеет минимальный шанс на успех, и каждая последующая линия химиотерапии демонстрирует снижающую клиническую эффективность (феномен множественной лекарственной устойчивости).

Основными механизмами устойчивости опухолевых клеток к химиотерапии являются снижение накопления препарата в клетке вследствие активации белков транспортеров, его инактивация внутриклеточными ферментами системы глутатиона, повышенная репарация ДНК, блокирование программы апоптоза вследствие мутации гена p53 и активации генов, контролирующих апоптоз, а также и многие другие [11]. Клетки стромы опухоли (опухолевое микроокружение, состоящее из фибробластов, макрофагов, Т-лимфоцитов) активно участвуют в жизненном обеспечении опухолевых клеток, регулируя важнейшие внутриклеточные физиологические процессы: пролиферацию, метаболизм, ангиогенез, иммунную защиту, – и тем самым способствуя их выживанию в процессе химиотерапии. Попытки использования высоких доз химиопрепаратов (высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией костного мозга) не смогли решить проблему резистентности, продемонстрировав отсутствие клинического выигрыша и высокую, порой непереносимую токсичность.

Высокая токсичность

Второй нерешенной проблемой химиотерапии является ее высокая токсичность. Химиотерапевтические препараты осуществляют свой цитотоксический эффект на клетки, находящиеся в процессе клеточного деления, в том числе и на нормальные клетки с высокой пролиферативной активностью (например, клетки костного мозга и эпителия желудочно-кишечного тракта). Большинство химиопрепаратов обладают узким терапевтическим окном, что ведет к потере противоопухолевой активности при снижении доз и увеличении интервалов между курсами лечения для профилактики потенциальной токсичности или ее развитии. Мы научились профилактировать или купировать часть острых токсических проявлений химиотерапии – таких, как нейтропения, тошнота и рвота, стоматит, диарея, токсический гепатит, алопеция, – но бессильны перед кумулятивной токсичностью в виде периферической нейропатии, миокардиопатии, вторичных опухолей. Излеченных больных волнуют снижение когнитивных способностей, потеря фертильности и снижение либидо, остеопороз, метаболические нарушения в виде ожирения и сахарного диабета, большая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической почечной недостаточностью. Поздние осложнения химиотерапии недооценены практикующими онкологами, потому что со своими проблемами бывшие больные злокачественными опухолями обращаются уже к другим специалистам.

Перспективы химиотерапии как метода лечения

Что же ждет химиотерапию, так и не решившую важнейшие проблемы резистентности опухоли и токсичности лечения? По нашему мнению, не стоит ожидать ее скорой замены инновационными методами лечения, и для этого утверждения есть несколько причин.

Химиотерапия остается важнейшим методом лечения для большинства злокачественных опухолей как на этапе лечения локальной болезни, так и после ее перехода в метастатическую. Даже в тех нозологиях, где была продемонстрирована эффективность таргетной терапии и иммунотерапии, их комбинации с химиотерапией синергичны и демонстрируют лучшие результаты (например, осимертиниб и химиотерапия в терапии EGFR-мутированного метастатического немелкоклеточного рака легкого, пембролизумаб в комбинации с химиотерапией при неоадъювантной терапии операбельного тройного негативного рака молочной железы или при лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого) [12, 13]. Таргетная терапия эффективно уничтожает опухолевые клетки, зависимые от функционирования поражаемой мишени, в то время как химиотерапия имеет шанс уничтожить или существенно сократить резистентную к таргетной терапии популяцию. При использовании совместно с иммунотерапией химиотерапия обеспечивает гибель пролиферирующих опухолевых клеток, уменьшая опухолевую массу и обеспечивая выход в кровоток или регионарные лимфоузлы значительного количества опухолевых антигенов. Это облегчает процесс распознавания их дендритными клетками, инициации и поддержания противоопухолевого иммунного ответа наряду с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [14].

С учетом стремительного развития иммунотерапии злокачественных опухолей и активного использования комбинаций с химиотерапией стало важно определить иммуномодулирующие свойства самих цитостатиков. Химиотерапия индуцирует апоптоз опухолевых клеток, который может быть недостаточным для инициации иммунного ответа. Экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что антрациклины, оксалиплатин и паклитаксел частично реализуют свой противоопухолевый эффект за счет иммуногенной гибели опухолевых клеток [15]. Повреждения, возникающие в зоне опухоли под влиянием этих препаратов, вызывают воспаление с выработкой гамма-интерферона, аутофагию, инфламмасому, активацию Toll-рецепторов, цитокиновый шторм. Все это является сигналом для усиленной инфильтрации опухоли и активации CD8+ Т-лимфоцитов, ответственных за реализацию противоопухолевого иммунитета. Еще одним важным иммуномодулирующим эффектом является способность некоторых противоопухолевых препаратов ограничивать популяцию иммуносупрессивных клеток [16]. Так, лечение гемцитабином сочетается с уменьшением циркулирующих миелоидных стволовых клеток, а метрономные режимы циклофосфана уменьшают количество Treg в опухоли. Паклитаксел активирует опухоль-ассоциированные макрофаги, поляризуя их и делая способными выполнять функцию антиген-презентирующих клеток для CD8+ лимфоцитов в опухоли.

Сегодня ингибиторы контрольных точек иммунного ответа эмпирически добавляются к уже рекомендованным препаратам и их комбинациям при лечении различных нозологий. Например, схемы с включением антрациклинов обычно используют для лечения рака молочной железы, который характеризуется редкой внутриопухолевой инфильтрацией CD8+ Т-клеток, а гемцитабин является основным препаратом для лечения протоковой аденокарциномы рака поджелудочной железы, сочетающейся с избыточной инфильтрацией опухолевого микроокружения миелоидными стволовыми клетками и Treg. Вероятно, настало время всесторонней оценки клеточного состава и активности противоопухолевого иммунного ответа у каждого пациента для выбора наиболее оптимальных химиопрепаратов при комбинировании с существующей иммунотерапией.

Химиотерапия переживает возрождение на новом технологическом уровне за счет создания конъюгатов моноклональных антител и цитотоксинов (Antibody Drug Conjugate – ADC) [17]. ADC состоит из моноклонального антитела и нескольких молекул мощного цитотоксина, соединенных через химический линкер. Эта молекулярная конструкция за счет моноклонального антитела сочетает целевую специфичность и длительный период полураспада с высокой цитотоксической активностью противоопухолевых агентов, которые слишком токсичны для обычного внутривенного использования. Моноклональное антитело ответственно за связывание ADC с определенным антигеном на мембране опухолевой клетки, последующую интернализацию и высвобождение цитотоксического препарата для реализации противоопухолевого эффекта. Важнейшим компонентом ADC является линкер, который минимизирует раннее высвобождение цитотоксина в кровоток, одновременно способствуя его контролируемому высвобождению за счет разрушения ферментами клеточных лизосом. Обычно удается присоединить к моноклональному антителу через линкер от 2 до 8 молекул цитотоксина.

При лечении солидных опухолей созданы ADC, способные связываться с рецептором HER2, молекулой адгезии Nectin-4, тканевым фактором (TF), фактором свертывания крови III, опухоль-ассоциированным передатчиком кальциевых сигналов (TROP-2). Мишенями для цитотоксинов, нескольких молекул которых достаточно для необратимого повреждения опухолевой клетки, являются ингибирование полимеризации тубулина, необходимого для окончания процесса митоза, и фермент топоизомераза, ответственный за пространственное поддержание структуры молекулы ДНК (см. табл. 1).

При создании ADC преследовались две важные цели: за счет таргетной доставки цитотоксина непосредственно в опухолевую клетку повысить эффективность терапии и уменьшить ее токсичность. Первая задача была частично выполнена. Препараты трастузумаб дерукстекан и мирветуксимаб соравтанзин продемонстрировали преимущество в сравнении со стандартной анти-HER2-терапией по частоте ответов и увеличению медианы времени до прогрессирования у больных раком молочной железы [18, 19]. Другие ADC продемонстрировали свою активность у больных различными злокачественными опухолями при развитии резистентности на фоне проведения стандартной химиотерапии. Однако задача снижения токсичности была решена не в полной мере. При лечении большинством ADC наблюдаются характерные для них инфузионные реакции, цитопения – и на ее фоне инфекция, рвота и диарея. ADC с ингибиторами тубулина демонстрируют развитие периферической нейропатии. Антитела, распознающие антигены, которые специфически экспрессируются на поверхности раковых клеток и полностью отсутствуют в незлокачественных тканях, являются идеальными основами для построения ADC. Однако мишени для созданных ADC встречаются и в клетках нормальных тканей и органов, например HER2 в эпителии альвеол или миоцитах миокарда. Поэтому ADC к рецептору HER2 вызывают у некоторых больных опасные для жизни осложнения, такие как интерстициальная пневмония или сердечная недостаточность.

О значительном интересе к новому методу лечения у пациентов с различными типами злокачественных опухолей свидетельствует сам факт создания более 100 различных ADC, которые в настоящее время проходят клинические испытания [20]. Терапевтический потенциал ADC огромен, однако для его реализации потребуется преодолеть несколько ключевых проблем, таких как лекарственная устойчивость, внутриопухолевая и межопухолевая гетерогенность и риски развития токсичности, обусловленной лечением. Это всё те проблемы, которые не смогла решить классическая химиотерапия. Можно надеяться, что комбинация ADC с химиотерапией, радиотерапией,

Таблица 1.

Зарегистрированные конъюгаты моноклональных антител и цитотоксинов (ADC)

Препарат	Мишень	Механизм действия цитотоксина	Основные показания
Трастузумаб эмтанзин	HER2	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак молочной железы
Трастузумаб дерукстекан	HER2	Ингибитор топоизомеразы	Рак молочной железы HER2+ метастатические солидные опухоли
Мирветуксимаб соравтанзин	HER2	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак яичников
Энфортумаб ведотин	Nectin-4	Ингибитор полимеризации тубулина	Метастатический рак мочевого пузыря
Тизотумаб ведотин	Тканевой фактор (TF)	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак шейки матки
Сацитозумаб говитекан	TROP2	Ингибитор топоизомеразы	Тройной негативный рак молочной железы

иммунотерапией и таргетной терапией позволит достигнуть лучших результатов при лечении метастатических больных. Использование ADC в качестве предоперационной и/или адъювантной терапии потенциально должно увеличить число излечиваемых пациентов. Но их назначение на более ранних этапах лечения будет возможно только в случае разработки методов профилактики и успешного купирования опасных для жизни осложнений. Для полной реализации потенциала ADC необходим поиск новых мишеней для связи с моноклональным антителом, а также биомаркеров, необходимых для определения групп пациентов, которые в наибольшей степени выигрывают от лечения конкретным ADC в конкретной клинической ситуации.

В итоге все идет к тому, что интенсивная разработка и клиническое внедрение новых комбинаций с ADC превратит классическую химиотерапию в таргетную.

Таргетная терапия

Молекулярные предпосылки прецизионного подхода

В связи с нерешенными проблемами химиотерапии, описанными ранее, потребовалась новая концепция воздействия на опухоль. Благодаря развитию молекулярной онкологии были охарактеризованы основные свойства злокачественного роста и расшифрованы механизмы их реализации. Концепция таргетной терапии опирается на уникальные свойства опухолевых клеток, которые включают подавление функции супрессоров клеточного роста, поддержку пролиферативного сигналинга, дисрегуляцию клеточного метаболизма, уход от программируемой клеточной гибели, геномную нестабильность и активное накопление спорадических мутаций, индукцию ангиогенеза, инвазию и метастазирование, развитие иммунотолерантности, отсутствие клеточного старения и наличие опухоль-стимулирующего воспаления [10, 21, 22]. В обновленных характеристиках 2022 года также выделена особая роль опухолевого окружения, эпигенетического перепрограммирования, фенотипической пластичности. Более того, появляется все больше данных о том, что взаимосвязь между нервной системой и злокачественной опухолью играет важную роль в развитии и прогрессировании опухолевого процесса на клеточном уровне [23]. В результате было выделено более 1000 генов, чья работа в злокачественных клетках нарушена вследствие генетических (мутационных) повреждений или эпигенетических воздействий. Выключение генов, ответственных за контроль процессов пролиферации и апоптоза, поддержания целостности генома (генов-супрессоров) и активация генов, способствующих злокачественности (онкогенов), приводят к дисрегуляции внутриклеточного сигналинга. Активация определенных внутриклеточных сигнальных путей ответственна за приобретение опухолевой клеткой основных свойств злокачественности (таблица 2) [24]. Активация того или иного сигнального пути делает клетку зависимой от его работы. Идея таргетного воздействия выстраивается на выключении одного из звеньев этого каскада (факторы роста, их рецепторы, белки-передатчики внутриклеточного сигнала, факторы транскрипции) с помощью сконструированного лекарства, которое

Таблица 2.

Молекулярные характеристики приобретения нормальной клеткой свойств злокачественной

Ключевое свойство опухолевой клетки	Задействованные сигнальные пути и альтерации
Подавление функции супрессоров клеточного роста	*RB1, TP53* CDKN2A, NF1, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2
Поддержка пролиферативного сигналинга	Сигнальный путь MAPK, JAK/STAT, PIK3/AKT/mTOR
Дисрегуляция клеточного метаболизма	PI3K/Akt, mTOR, Erk1/2 MAPK, ULK1, p53, HIF1α, AMPK Мутации *IDH1, IDH2*
Уход от программируемой клеточной гибели	Потеря функции TP53, потеря функции BCL2, снижение регуляции генов *BAX, BAK* [25]
Геномная нестабильность	BRCA1, BRCA2, p53, метилирование ДНК, модификации гистонов (ремоделирование структуры хроматина)
Индукция ангиогенеза	Факторы роста: VEGF, FGF2, PDGF
Инвазия и метастазирование	потеря экспрессии E-кадгерина, гиперэкспрессия N-кадгерина [26]
Развитие иммунотолерантности	Трансмембранные протеины PD-L1, PD-L2, ингибитор TIM3 [27], STING сигнальный путь [28]
Наличие опухоль-стимулирующего воспаления	NF-kB сигнальный путь, комплекс инфламмасомы
Фенотипическая пластичность	Транскрипционные факторы, например HOXA5, SMAD4, снижение экспрессии регулятора MITF1, повышение экспрессии SOX10 [29, 30]

должно привести к блокировке пути и потере опухолевой клеткой важного для ее существования свойства злокачественности, а в конечном итоге – к гибели.

Анализ молекулярных характеристик 33 типов опухоли в проекте Cancer Genome Atlas (TCGA) позволил выявить гены, альтерации в которых характерны для опухолевого процесса: наиболее часто они были локализованы в TP53 – 80% типов опухолей (27/33), – PIK3CA (17/33) и KRAS (16/33). Установлено, что помимо точковых мутаций, значительные отличия опухолевой клетки от здоровой могут заключаться в вариантах числа копий генов, транслокациях, метилировании промоторов. Мишенями для создаваемых таргетных препаратов стали мутации, ответственные за производство белка с повышенной способностью генерировать внутриклеточный сигнал. Именно та часть белка, которая ответственна за генерацию сигнала, блокируется таргетным препаратом, прерывая его передачу. Таргетные препараты в большинстве своем существуют в виде моноклональных антител или малых химических молекул. Первым таргетным препаратом группы малых химических молекул, одобренным FDA, явился иматиниб, показавший свою клиническую эффективность в лечении хронического миелолейкоза с транслокацией BCR-ABL в 2001 г. [31]. В лечении солидных новообразований первым предикторным биомаркером стал рецептор эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый прото-онкогеном ERBB2. Гиперэкспрессия при ИГХ-исследовании или амплификация при флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) предсказывали ответ опухоли на препарат трастузумаб [32, 33]. Так развитие понимания возможности целенаправленного действия дало новый толчок развитию системной противоопухолевой терапии. Необходимость определения биомаркеров была продиктована стремлением к повышению показателей выживаемости пациентов. Рассматривая отдельные нозологии, можно отчетливее проследить успех прецизионного подхода. При аденокарциноме желудка до 2010 г. медиана общей выживаемости (мОВ) составляла менее 1 года, но выявление HER2-позитивного статуса и добавление к стандартной терапии препарата трастузумаб продемонстрировало мОВ 13,8 мес [34]. Одногодичное время без прогрессирования (ВБП) пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутациями EGFR при применении стандартной терапии на момент появления тирозинкиназных ингибиторов составляло 6,7%, а применение препарата гефитиниб позволило повысить этот показатель до 24,9%. Применение же осимертиниба – и до 70% [35, 36].

Принятие решений по поводу назначения тех или иных препаратов на основании молекулярных характеристик опухоли стало стандартом в клинической практике при распространенных, метастатических онкологических заболеваниях. Так, определение молекулярных маркеров заболевания требуется перед началом первой линии терапии при метастатическом НМРЛ (мутации *EGFR* 18–21 экзоны, либо как минимум делеции 19 экзона и L858R 21-го экзона, транслокации *ALK, ROS1*, мутация *BRAF V600E*, дополнительно: транслокации *RET*, мутации пропуска 14 экзона гена *c-MET*, гена *KRAS, ERBB2*, транслокации *NTRK*), а определение статуса *EGFR* уже и для назначения адъювантной терапии [37–39]. В колоректальном раке (КРР) в первой линии терапии необходимо знать статус *KRAS, NRAS, BRAF* в случае левосторонней локализации первичной опухоли и определение статуса MSI для назначения терапии ингибиторами контрольных точек [40, 41]. При холангиоцеллюлярном раке к моменту прогрессирования опухоли на первой линии терапии необходимо понимать статус альтераций генов *BRAF, ERBB2, FGFR, RET, IDH1* [42, 43]. Помимо определения биомаркеров по нозологиям, инновационным является опухоль-агностический подход, когда вне зависимости от нозологии первичной опухоли выявление таких биомаркеров, как MSI, МТВ>10 мут/Мб, мутация *BRAF* V600E или транслокации *NTRK, RET* позволяет назначить препараты, соответствующие альтерации [44–47].

Однако прецизионный подход не ограничивается лишь выявлением предикторов ответа на терапию. Выявление специфических альтераций конвенциональными методами или при помощи панелей NGS является вспомогательным инструментом при:

– Установке корректного диагноза или спецификации подтипа опухоли

В частности, это важно при сомнительном гистологическом заключении или низкодифференцированных опухолях. Помимо распространенных примеров (HER2-гиперэкспрессия при РМЖ, KRAS-мутации при КРР и раке поджелудочной железы), значение имеют еще и потеря экспрессии BAP1 при мезотелиоме, меланоме кожи и светлоклеточном раке почки, мутации FOXL2 при гранулезоклеточном раке яичников [53–55]. Идентификация альтераций важна в лечении пациентов с саркомами: в 85% выявление транслокации EWSR1-FLI1 свидетельствует о саркоме Юинга [56], амлификация MDM2 специфична для липосаркомы [57].

– Выявлении наследственных синдромов

Классические примеры – герминогенные BRCA-мутации при РМЖ и раке яичников, дефицит системы MMR при синдроме Линча, мутации CDH1 при перстневидноклеточном раке желудка, дольковом РМЖ. Более редкие варианты – мутации гена HOXB13 и пятикратное увеличение риска развития рака предстательной железы, 40% риск развития светлоклеточного рака почки в случае патогенных вариантов гена VHL (синдром ван Хиппель-Ландау), выявление герминальных мутаций CDKN2A в 40% семей с проявлениями кожной меланомы [58].

– Определении прогноза и решения вопроса об адъювантной терапии

Создание панелей генных сигнатур позволило выявить корреляцию экспрессии генов с риском рецидива и выживаемостью. Такие инструменты как OncotypeDX или MammaPrint широко применяются в зарубежной практике онкологов [59]. Выявление MSI при неметатстатическом КРР в ряде случаев позволяет отказаться от адъювантной ХТ после операции [60], а выявление HER2-гиперэкспрессии при РМЖ служит показанием к назначению анти-HER2-терапии в различных ее модификациях в зависимости от клинической ситуации [61, 62].

– Определении механизмов резистентности к таргетной терапии

Например, при медиане лечения анти-EGFR-тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) первого-второго поколений при НМРЛ развивается самый частый механизм резистентности к препаратам – EGFR T790M (чувствительный к ТКИ третьего поколения, осимертинибу). Другие механизмы резистентности – MET-амплификация, HER2-амплификация. Против них также существует таргетная терапия [63].

Проблемы прецизионного подхода

По мере роста специфичности воздействия препаратов на конкретные мишени возникли и специфичные для такого воздействия проблемы. Все ограничения прецизионной медицины можно разделить на биологические, связанные с опухолевым процессом и пациентом, и технические, зависящие от организаторов оказания медицинской помощи.

Биологические ограничения эффективности таргетных препаратов включают гетерогенность опухоли, наличие резистентности к лекарственным средствам – первичной или вторичной, а также развитие дозолимитирующих побочных эффектов. С тех пор, как в 1976 г. была предложена теория клональной эволюции Nowel et al. [64] и до настоящего времени было накоплено достаточно сведений, чтобы утверждать, что развитие опухолевых клеток – это динамический процесс, который приводит к неравномерному распределению субпопуляций клеток с различными генетическими и эпигенетическими характеристиками. Гетерогенность опухоли может быть пространственной (отличия метастазов от первичной опухоли) или временно́й (приобретение свойств в процессе лечения). Хорошо изученными механизмами регуляции гетерогенности являются геномная нестабильность (случайные ошибки в системах репарации и репликации ДНК, сегрегации хромосом), эпигенетические модификации (регуляция дифференцировки без изменения последовательности ДНК), пластичность экспрессии генов (повышение или снижение экспрессии в ответ на изменения среды), влияние микроокружения [65]. Модель клональной эволюции опухолевых клеток объясняет канцерогенез как выживание и клиническое проявление пулов клеток с «подходящими» генетическими и эпигенетическими характеристиками.

Например, при секвенировании 100 образцов НМРЛ было установлено, что 30% соматических мутаций являлись клональными (т.е. имелись во всех опухолевых клетках), а 48% – субклональными. Это свидетельствует о геномной нестабильности как о динамическом процессе. Такие таргетируемые драйверные альтерации (в генах *EGFR, MET, BRAF*) являются клональными и ранними, что объясняет достаточно универсальные ответы на таргетную терапию. Однако в процессе прогрессирования заболевания при повторном заборе материала в 75% случаев выявлялись субклональные альтерации генов *PIK3CA, NF1, KRAS, TP53, NOTCH*, которые не определялись в первичном образце [66]. НМРЛ – это лишь пример разнообразия молекулярного ландшафта. При КРР 2/3 висцеральных метастазов генетически отличаются от первичной опухоли [67]. То есть лишь немногие виды рака имеют единственную генетическую мутацию, полностью ответственную за их развитие. Такая геномная пластичность и, как следствие, клеточная гетерогенность исключают абсолютный успех таргетного препарата, направленного только на одну мишень. Поэтому даже если можно было бы разработать терапию для каждой отдельной мутации, множество возможных комбинаций мутаций в пределах одной опухоли в связи с ее пространственной и временно́й гетерогенностью поистине невозможно предсказать.

Проблема резистентности к таргетной терапии характерна для всех опухолей. Например, в среднем через год терапии анти-EGFR-ТКИ в опухоли может появиться мутация резистентности к ингибиторам первого-второго поколения – *EGFR* T790M [68]. Также известно, что наличие ко-мутации в гене TP53 – неблагоприятный фактор (как прогностический, так и предиктивный) при наличии других таргетируемых альтераций при НМРЛ [69]. Проблему гетерогенности опухоли в течение времени можно проанализировать на примере назначения анти-EGFR-антител при отсутствии мутаций генов RAS при КРР [70]. Гибель субклонов, чувствительных к анти-EGFR-антителам и развитие резистентных субклонов отражаются в прогрессировании заболевания и необходимости смены таргетного агента на анти-VEGF-препарат. Однако по данным ряда работ известно, что повторное применение анти-EGFR-антител возможно, особенно в случае наличия длительного ответа на предыдущую терапию анти-EGFR и наличия «светлого» промежутка без таргетных препаратов. Биологическое обоснование эффективности повторного применения заключается в возобновлении роста RAS-немутированных клонов клеток на фоне иной терапии [71–73]. Поэтому многообещающим подходом в динамической оценке опухолей является жидкостная биопсия и оценка цоДНК, доступная в рамках исследовательских программ, но пока не вошедшая в рутинную клиническую практику

[74]. Таким образом, проблема резистентности может включать несколько механизмов, например:

- Активацию обходных сигнальных путей (например, активацию MET при резистентности к ингибиторам EGFR);
- Мутации в самой таргетной мишени, которые мешают взаимодействию с препаратом (например, мутацию T790M при резистентности к ингибиторам EGFR);
- Феномен опухолевой гетерогенности, при котором в опухоли изначально присутствуют клетки, нечувствительные к терапии, и они начинают доминировать после уничтожения чувствительных клеток.

В случае, если один таргетный препарат не способен приостановить процесс, возникает необходимость комбинации агента с другими противоопухолевыми средствами: иными таргетными препаратами, химиотерапией, лучевой терапией [75]. И к сожалению, вместо ожидаемой синергии противоопухолевых эффектов тут возникает синергия токсичности, что приводит к угрожающим жизни последствиям в рамках клинических испытаний. Например, при попытке полного блокирования VEGF(R) препаратами сорафениб и бевацизумаб (соответственно один внутри клетки, а другой – снаружи) привело к протеинурии и тромбоцитопении III степени уже на стартовой дозе комбинации, что заставило исследователей остановить набор пациентов [76]. В работе PARASOL профиль токсичности комбинации бевацизумаба и пазопаниба (16% – синдром микроангиопатической гемолитической анемии III степени) значимо превышал ее эффективность в виде частичного регресса у 22% пациентов [77].

На примере НМРЛ также можно проанализировать развитие резистентности и специфическое воздействие таргетным агентом на механизм этой резистентности. При прогрессировании на фоне тирозинкиназных ингибиторов первого-второго поколения из-за возникшей мутации EGFR T790M возможна смена лечения на препараты осимертиниб или лазертиниб, которые специфически влияют на конкретную мутацию [78, 79].

Также важно помнить о том, что некоторые мишени, изначально считавшиеся специфическими лишь для опухолевых клеток, характерны и для клеток здоровых тканей. Перекрестные реакции токсичности характерны для анти-EGFR-препаратов (экспрессия рецепторов также имеется и на клетках кожи, эпителия желудочно-кишечного тракта, слизистой оболочки рта), анти-HER2 (рецепторы HER2/neu присутствуют в сердечной мышце), ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ, иммунноопосредованные побочные эффекты) [80–83]. Кроме того, выявление драйверной мутации может быть таргетируемым в контексте одной опухоли, и нетаргетируемым – в контексте другой. Например, эффективность вемурафениба в монотерапии при BRAF V600E-мутации при меланоме и колоректальном раке: частота объективного ответа составляет 48% и 15% соответственно [84, 85]. Поэтому с целью потенцирования эффективности при КРР специалисты пришли к необходимости блокирования как BRAF, так и EGFR [86].

Очевидно, идея «волшебной таблетки», которой пестрили заголовки в прессе после успешных испытаний иматиниба, не оправдала ожиданий клинических онкологов. Воздействия на одну мишень в опухолевой ткани недостаточно: оно требует потенцирования другими доступными противоопухолевыми средствами. И поскольку открытие новых фармакологических агентов является дорогостоящим и длительным процессом, важно определить более эффективные и рентабельные методы, например, применение комбинаций. Изучаемые комбинации могут включать:

- Химиотерапию+таргетную терапию;
- Химиотерапию+иммунотерапию;
- Химиотерапию+ADC;
- Лучевую терапию+иммунотерапию (потенцирование абскопального эффекта продемонстрировано для ряда опухолей: меланомы, НМРЛ и др.) [87];
- Иммунотерапию+таргетную терапию и т.д.

Кроме того, разрабатываются средства с лигандами, направленными на несколько мишеней. Такой класс препаратов называют мультитаргетными лигандами (multi-target directed ligands, MTDL). Эти средства нацелены на несколько рецепторов/ферментов одновременно, и такая стратегия имеет потенциал для снижения необходимой дозировки отдельных препаратов и снижения риска побочных эффектов. К подгруппе относятся и биспецифические антитела (например, амивантамаб, блокирующий EGFR и cMET, занидатамаб, действующий двумя лигандами на рецептор HER2). Некоторые из них уже вошли в практику онкологов западных стран [89].

Еще одной опцией, предложенной для избегания резистентности, является прерывистое лечение. Например, в работе M. Das et al. было продемонстрировано, что периоды отмены препарата вемурафениб удвоили время ответа на лечение при меланоме [90]. Однако стратегии прерывистого лечения трудно разработать, так как устойчивость к препаратам – это сложный процесс, возникающий из-за множества различных механизмов.

Для решения проблемы резистентности помимо поиска новых комбинаций препаратов необходимо также развивать методы раннего прогнозирования резистентности. Следует отметить, что геномика – лишь один из факторов, влияющих на поведение опухоли. Генетические альтерации не всегда приводят к ожидаемым изменениям в структуре белков, а такие аспекты, как механизмы протеомики, метаболомики и взаимодействие с опухолевым микроокружением также играют важную роль, но остаются недостаточно

изученными в рамках современного прецизионного подхода в онкологии.

Технические ограничения связаны с качеством проведения преаналитического (реагентика, наборы и аппараты для молекулярно-генетического тестирования, время забора материала) и аналитического (биоинформатический анализ и интерпретация результатов) этапов поиска биомаркеров, а также с доступностью лекарственных препаратов на территории нашей страны.

Имплементация молекулярно-генетического тестирования в рутинную клиническую практику в онкологии сталкивается с рядом проблем. Так, в некоторых регионах молекулярно-генетическое тестирование может быть недоступным из-за отсутствия соответствующего оборудования и технологий в локальных лабораториях. В ряде регионов РФ пациенты вынуждены ждать отправки биоматериалов в другие учреждения, что приводит к задержкам в начале терапии (что наиболее критично для НМРЛ). Отсутствие стандартных алгоритмов интерпретации для всех типов опухолей усложняет принятие решений и повышает важность междисциплинарного взаимодействия в рамках молекулярных консилиумов. Стоимость профилирования также ощутимо влияет на его доступность [91]. И конечно, вопросы экономической целесообразности проведения тестов остаются важным фактором для принятия решений о включении молекулярной диагностики в рутинную практику.

Доступность таргетной терапии в Российской Федерации значимо отстает от мировых стандартов, что связано с рядом факторов, включая регистрацию препаратов, их стоимость, организационные особенности системы здравоохранения, а также то, что клинические испытания новых препаратов практически не ведутся. В России по состоянию на 2023 год зарегистрировано значительно меньше таргетных препаратов, чем в западных странах. Например, в США зарегистрировано более 100 таргетных препаратов, тогда как в РФ – менее 40 [92–94]. Также большинство онкологов сталкивались в своей практике с временным отсутствием препаратов, особенно дорогостоящих. Однако подобная проблема характерна не только для нашей страны: при сравнительном анализе доступности таргетных средств для лечения НМРЛ на 2022 г. 98% полной доступности было отмечено лишь в Германии, 72% – в Италии, 52% – во Франции и 35% – в Великобритании [95].

Таким образом, совершенствование систем молекулярной диагностики, разработка и регистрация новых препаратов побуждает крупные онкологические сообщества пытаться унифицировать алгоритм принятия решений в области прецизионной онкологии. Однако ключевыми аспектами остаются доступность молекулярных тестов и таргетных препаратов в стране. Клинические исследования, демонстрирующие эффективность молекулярно-направленной терапии, не являются гарантом предоставления подходящего лекарственного препарата пациенту: их регистрация и доступность в конкретной стране могут быть ограничены из-за регуляторных и экономических факторов. Это приводит к необходимости учитывать экономическую эффективность в зависимости от особенностей системы здравоохранения.

Проблемы прецизионного подхода в онкологии – от доступности диагностики и таргетных препаратов до вопросов экономической эффективности – подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения. Решение этих вопросов требует как глобальной координации онкологических сообществ, так и внимания к экономическим и регуляторным аспектам на уровне каждой страны.

Заключение

Химиотерапия и таргетная терапия оправдали надежды онкологов и пациентов на успешное лечение злокачественных опухолей не в полной мере, особенно на этапе метастатической болезни. Мононаправленность того и другого метода лечения (химиотерапии – на блокировку пролиферации опухолевой клетки, таргетной терапии – на активированный в результате мутации сигнальный путь) позволяло части опухолевых клеток задействовать механизмы резистентности и избежать смертельной участи. Но нельзя и принижать их значение. Во многом благодаря химиотерапии лекарственная терапия стала полноправным методом лечения большинства злокачественных опухолей. Таргетная терапия изменила судьбу многих больных, в опухолевых клетках которых есть генетические повреждения, тем более, что многие из них малочувствительны к химиотерапии. Совместное применение химиотерапии с таргетной терапией и их комбинация с другими методами противоопухолевого лечения широко используются в клинической практике для достижения наилучших результатов. Идет поиск новых мишеней для таргетирования и создание новых поколений таргетных препаратов, способных уничтожать опухолевые клетки при развитии резистентности. Успешным примером такого подхода служат результаты лечения ингибитором ALK третьего поколения метастатического ALK-позитивного рака легкого, демонстрирующие медиану времени до прогрессирования более 5 лет [96]. Новые мишени для создания ADC трансформируют химиотерапию в таргетную, а новые биспецфические антитела позволят таргетировать одномоментно две мишени, уменьшив шансы опухолевых клеток на развитие резистентности. Внедрение в рутинную клиническую практику таргетных панелей на основе NGS, а также методов, характеризующих опухолевое микроокружение, упростит выбор наиболее эффективных для каждого пациента лекарственных препаратов. Все это сделает возможным окончательный переход от эмпирической к прецизионной терапии злокачественных опухолей.

Список литературы

1. *Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W., Goodman M.J., Gilman A., McLennan M.T.* Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders // JAMA. – 1984. – Vol. 251, № 17. – P. 2255–2261.
2. *Halsted W.S.* The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894 // Ann Surg. – 1894. – Vol. 20, № 5. – P. 497–555.
3. *Fisher B., Fisher E.R.* Transmigration of lymph nodes by tumor cells // Science. – 1966. – Vol. 152. – P. 1397–1398.
4. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr, Mellett L.B., Montgomery J.A., Wilkoff L.J., Lloyd H.H., Brockman R.W.* Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules // Cancer Chemother Rep. – 1970. – Vol. 54, № 6. – P. 431–450.
5. *Li M.C., Hertz R., Bergenstal D.M.* Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists // N Engl J Med. – 1958. – Vol. 259, № 2. – P. 66–74.
6. *Einhorn L.H., Donohue J.* Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer // Ann Intern Med. – 1977. – Vol. 87, № 3. – P. 293–298.
7. *Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnatelli L., Brambilla C., De Lena M., Tancini G., Bajetta E., Musumeci R., Veronesi U.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 294, № 8. – P. 405–410.
8. *Norton L., Simon R.* The Norton-Simon hypothesis revisited // Cancer Treat Rep. – 1986. – Vol. 70, № 1. – P. 163–169.
9. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E.R., Wickerham D.L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V., Bear H.D.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // J Clin Oncol. – 1998. – Vol. 16, № 8. – P. 2672–2685.
10. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
11. *Ставровская А.А., Рыбалкина Е.Ю.* Новое о молекулярных механизмах регуляции множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Биохимия. – 2018. – Т. 83, вып. 7. – С. 963–971.
12. *Planchard D., Jänne P.A., Cheng Y., Yang J.C., Yanagitani N., Kim S.W., Sugawara S., Yu Y., Fan Y., Geater S.L., Laktionov K., Lee C.K., Valdiviezo N., Ahmed S., Maurel J.M., Andrasina I., Goldman J., Ghiorghiu D., Rukazenkov Y., Todd A., Kobayashi K.*; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 21. – P. 1935–1948.
13. *Schmid P., Cortes J., Dent R., McArthur H., Pusztai L., Kümmel S., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Im S.A., Untch M., Fasching P.A., Mouret-Reynier M.A., Foukakis T., Ferreira M., Cardoso F., Zhou X., Karantza V., Tryfonidis K., Aktan G., O'Shaughnessy J.*; KEYNOTE-522 Investigators. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer // N Engl J – 2022. – Vol. 386, № 6. – P. 556–567.
14. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype // Immunity. – 2023. – Vol. 56, № 10. – P. 2188–2205.
15. *Li J.Y., Chen Y.P., Li Y.Q., Liu N., Ma J.* Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades // Mol Cancer. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 27.
16. *Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., Steeghs N., Beijnen J.H., Schellens J.H.M.* Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 219–235.
17. *Tsuchikama K., Anami Y., Ha S.Y.Y., Yamazaki C.M.* Exploring the next generation of antibody-drug conjugates // Nat Rev Clin Oncol. – 2024. – Vol. 21, № 3. – P. 203–223.
18. *André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila Gregori J., De Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu C., Egorov A., Krop I.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10390. – P. 1773–1785.
19. *Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., Cortés J., Schmid P., Loirat D., Trédan O., Ciruelos E., Dalenc F., Gómez Pardo P., Jhaveri K.L., Delaney R., Valdez T., Wang H., Motwani M., Yoon O.K., Verret W., Tolaney S.M.* Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10411. – P. 1423–1433.
20. *Zhou W., Xu Z., Liu S., Lou X., Liu P., Xie H., Zhang S., Liu X., Zhuo B., Huang H.* Landscape of clinical drug development of ADCs used for the pharmacotherapy of cancers: an overview of clinical trial registry data from 2002 to 2022 // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 898.
21. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
22. *Hanahan D.* Hallmarks of Cancer: New Dimensions // Cancer Discov. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
23. *Hanahan D., Monje M.* Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment // Cancer Cell. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 573–580.

24. *Lugowska I., Misale S., Califano R., Haanen J.* Esmo handbook of targeted therapies and precision oncology // Switzerland. – 2022. – ESMO Press. ISBN: 978-88-944465-5-5.

25. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death // Toxicologic Pathology. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 495–516.

26. *Garcia M.A.* Cell-Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks to Regulate Epithelial Tissue Homeostasis // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2018. – Vol. 10, № 4. – a029181.

27. *He Yayi, Xu W., Zhong W., Zhao J.* TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy // Onco Targets Ther. – 2018. – Vol. 11. – P. 7005–7009.

28. *Barber G.N.* STING: infection, inflammation and cancer // Nat Rev Immunol. – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 760–770.

29. *Wu J.S., Jiang J., Chen B.J., Wang K., Tang Y.L., Liang X.H.* Plasticity of cancer cell invasion: patterns and mechanisms // Transl Oncol. – 2021. – Vol. 14. – P. 100899.

30. *Yuan S., Norgard R.J., Stanger B.Z.* Cellular plasticity in cancer // Cancer Discov. – 2019. – Vol. 9. – P. 837–851.

31. *Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R.* U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval // Clin Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 12–19.

32. *Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E., Levin W.J., Stuart S.G., Udove J., Ullrich A.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. – 1989. – Vol. 244, № 4905. – P. 707–712.

33. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications // Arch Pathol Lab Med. – 2011. – Vol. 135, № 1. – P. 55–62.

34. *Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G., Kulikov E., Hill J., Lehle M., Rüschoff J., Kang Y.K.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9742. – P. 687–697.

35. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, № 10. – P. 947–957.

36. *Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2018ю – Vol. 378, № 2. – P. 113–125.

37. *Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Моисеенко Ф.В., Проценко С.А., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Строяковский Д.Л., Тер-Ованесов М.Д., Черных М.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 42–65.

38. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., Peters S., Planchard D., Smit E.F., Solomon B.J., Veronesi G., Reck M.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 4. – P. 339–357.

39. *Tsuboi M., Herbst R.S., John T., Kato T., Majem M., Grohé C., Wang J., Goldman J. W., Lu S., Su W.C., de Marinis F., Shepherd F.A., Lee K.H., Le N.T., Dechaphunkul A., Kowalski D., Poole L., Bolanos A., Rukazenkov Y., Wu Y.L.* Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 2. – P. 137–147.

40. *Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Медведева Б.М., Обухова О.А., Петров А.С., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыжков А.Д., Рыков И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 425–482.

41. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., Arnold D., Normanno N., Taïeb J., Seligmann J., De Baere T., Osterlund P., Yoshino T., Martinelli E.,* & ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 10–32.

42. *Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Покатаев И.А.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 494–538.

43. *Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klümpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.,* & ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 2. – P. 127–140.

44. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghori R., Joe A.K.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1–10.

45. *Marcus L., Fashoyin-Aje L.A., Donoghue M., Yuan M., Rodriguez L., Gallagher P.S., Philip R., Ghosh S., Theoret M.R., Beaver J.A., Pazdur R., & Lemery S.J.* FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 17. – P. 4685–9.

46. *Marcus L., Donoghue M., Aungst S., Myers C.E., Helms W.S., Shen G., Zhao H., Stephens O., Keegan P., & Pazdur R.* FDA Approval Summary: entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion solid tumors // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 928–932.

47. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation // 2022. - URL: https://www.fda.gov/drugs/resources–information-approved–drugs/fda–grants–accelerated–approval–dabrafenib–combination–trametinib–unresectable–or–metastatic–solid. Accessed at 18.10.2024.

48. *Mitchell C.L., Zhang A.L., Bruno D.S., & Almeida,F.A.* NSCLC in the Era of Targeted and Immunotherapy: What Every Pulmonologist Must Know // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 1117.

49. *Rao A., Wiggins C., Lauer R.C.* Survival outcomes for advanced kidney cancer patients in the era of targeted therapies // Ann Transl Med. – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 165.

50. *Vega Cano K.S., Marmolejo Castañeda D.H., Escrivá-de-Romaní S., & Saura C.* Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 51.

51. *Varrone F., Mandrich L., Caputo E.* Melanoma Immunotherapy and Precision Medicine in the Era of Tumor Micro-Tissue Engineering: Where Are We Now and Where Are We Going? // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 22. – P. 5788.

52. *Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., Moore R., Jr Pamuk G.E., Saber H., Subedee A., Thompson M.D., Xiao W., Pazdur R., Rao V.A., Schneider J., Beaver J.A.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century // Nat Rev Drug Discov. – 2023. – Vol. 22, № 8. – P. 625–640.

53. *Popova T., Hebert L., Jacquemin V., Gad S., Caux-Moncoutier V., Dubois-d'Enghien C., Richaudeau B., Renaudin X., Sellers J., Nicolas A., Sastre-Garau X., Desjardins L., Gyapay G., Raynal V., Sinilnikova O.M., Andrieu N., Manié E., de Pauw A., Gesta P., Bonadona V., Stern M.H.* Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas // Am J Hum Genet. – 2013. – Vol. 92, № 6. – P. 974–980.

54. *Cheung M., Testa J.R.* BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma // Transl Lung Cancer Res. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 270–278.

55. *Nolan A., Joseph N.M., Sangoi A.R., Rabban J., Zaloudek C., Garg K.* FOXL2 Mutation Status in Granulosa Theca Cell Tumors of the Ovary // Int J Gynecol Pathol. – 2017. – Vol. 36, № 6. – P. 568–574.

56. *Li M., Chen C.W.* Epigenetic and Transcriptional Signaling in Ewing Sarcoma-Disease Etiology and Therapeutic Opportunities // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1325.

57. *Gambella A., Bertero L., Rondón-Lagos M., Verdun Di Cantogno L., Rangel N., Pitino C., Ricci A.A., Mangherini L., Castellano I., Cassoni P.* FISH Diagnostic Assessment of MDM2 Amplification in Liposarcoma: Potential Pitfalls and Troubleshooting Recommendations // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1342.

58. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N.* Hereditary cancer syndromes // World J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 14, № 2. – P. 40–68.

59. *Koenig J.L., Toesca D.A.S., Harris J.P., Tsai C.J., Haraldsdottir S., Lin A.Y., Pollom E.L., Chang D.T.* Microsatellite Instability and Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer // Am J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 42, № 7. – P. 573–580.

60. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G., Jr Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1195–1205.

61. *Conte P., Schneeweiss A., Loibl S., Mamounas E.P., von Minckwitz G., Mano M.S., Untch M., Huang C.S., Wolmark N., Rastogi P., D'Hondt V., Redondo A., Stamatovic L., Bonnefoi H., Castro-Salguero H., Fischer H.H., Wahl T., Song C., Boulet T., Trask P., ... Geyer C.E., Jr.* Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer // Cancer. – 2020. – Vol. 126, № 13. – P. 3132–3139.

62. *Piccart M., Procter M., Fumagalli D., de Azambuja E., Clark E., Ewer M.S., Restuccia E., Jerusalem G., Dent S., Reaby L., Bonnefoi H., Krop I., Liu T.W., Pieńkowski T., Toi M., Wilcken N., Andersson M., Im Y.H., Tseng L.M., Lueck H.J.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 13. – P. 1448–1457.

63. *Chhouri H., Alexandre D., Grumolato L.* Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 504.

64. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations // Science. – 1976. – Vol. 194. – P. 23–28.

65. *Zhu L., Jiang M., Wang H., Sun H., Zhu J., Zhao W., Fang Q., Yu J., Chen P., Wu S., Zheng Z., & He Y.* A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9, № 16. – P. 1351.

66. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M.,* TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, № 22. – P. 2109–2121.

67. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., & Jain R. K.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer // Science. – 2017. – Vol. 357. – P. 55–60.

68. *Fang Q., Wan X., D'Aiello A., Sun H., Gu W., Li Y., Zhou C., Xie B., Deng Q., Cheng H., Zhou S.* Temporal genomic heterogeneity guiding individualized therapy in recurrent non-small cell lung cancer // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1116809.

69. *Canale M., Andrikou K., Priano I., Cravero P., Pasini L., Urbini M., Delmonte A., Crinò L., Bronte G., Ulivi P.* The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1143.

70. *Mogensen M.B., Rossing M., Østrup O., Larsen P.N., Heiberg Engel P.J., Jørgensen L.N., Hogdall E.V., Eriksen J., Ibsen P., Jess P., Grauslund M., Nielsen H.J., Nielsen F.C., Vainer B., Osterlind K.* Genomic alterations accompanying tumour evolution in colorectal cancer: tracking the differences between primary tumours and synchronous liver metastases by whole-exome sequencing // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 752.

71. *Masuishi T., Tsuji A., Kotaka M., Nakamura M., Kochi M., Takagane A., Shimada K., Denda T., Segawa Y., Tanioka H., Hara H., Sagawa T., Watanabe T., Takahashi T., Negoro Y., Manaka D., Fujita H., Suto T., Takeuchi M., Ichikawa W., Fujii M.* Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08 // Br J Cancer. – 2020. – Vol. 123, № 10. – P. 1490–1495.

72. *Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Lonardi S., Mussolin B., Rua F., Crisafulli G., Bartolini A., Fenocchio E., Amatu A., Manca P., Bergamo F., Tosi F., Mauri G., Ambrosini M., Daniel F., Torri V., Vanzulli A., Regge D., Cappello G., Marchiò C., Bardelli A.* Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 15_suppl. – P. 3506–3506.

73. *Rossini D., Cremolini C., Conca E., Re M.D.* Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients with acquired resistance to first-line cet + iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 15_suppl. – P. 12007–12007.

74. *Parikh A.R., Leshchiner I., Elagina L., Goyal L., Levovitz C., Siravegna G., Livitz D., Rhrissorrakrai K., Martin E.E., Van Seventer E.E., Hanna M., Slowik K., Utro F., Pinto C.J., Wong A., Danysh B.P., de la Cruz F.F., Fetter I.J., Nadres B., Shahzade H.A., Corcoran R.B.* Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers // Nat Med. – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1415–1421.

75. *Keefe D.M.K., Bateman E.H.* Challenges of Targeted Cancer Therapies // JNCI Monographs. – 2019. – Vol. 2019, Issue 53. – lgz008.

76. *Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., Steinberg S.M., Jain L., Annunziata C.M., Minasian L., Sarosy G., Kotz H.L., Premkumar A., Cao L., McNally D., Chow C., Chen H.X., Wright J.J., Figg W.D., & Kohn E.C.* Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 22. – P. 3709–3714.

77. *Négrier S., Pérol D., Bahleda R., Hollebecque A., Chatelut E., Boyle H., Cassier P., Metzger S., Blanc E., Soria J.C., Escudier B.* Phase I dose-escalation study of pazopanib combined with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or other advanced tumors // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17. – P. 547.

78. *Dhillon S.* Lazertinib: First Approval // Drugs. – 2021. – Vol. 81, № 9. – P. 1107–1113.

79. *Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Ghiorghiu S., Papadimitrakopoulou V.A.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, № 7. – P. 629–640.

80. *Lucchini E., Pilotto S., Spada E., Melisi D., Bria E., Tortora G.* Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumors: focus on safety // Expert Opin Drug Saf. – 2014. – Vol. 13. – P. 535–549.

81. *Sandoo A., Kitas G.D., & Carmichael A.R.* Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab // Vasc Health Risk Manag. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 223–228.

82. *Luo W., Wang Z., Tian P., Li W.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Cancer Res Clin Oncol. – 2018. – Vol. 144, № 10. – P. 1851–1859.

83. *De Velasco G., Je Y., Bossé D., Awad M.M., Ott P.A., Moreira R.B., Schutz F., Bellmunt J., Sonpavde G.P., Hodi F.S., Choueiri T.K.* Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients // Cancer Immunol Res. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 312–318.

84. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 26. – P. 2507–2516.

85. *Kopetz S., Desai J., Chan E., Hecht J.R., O'Dwyer P.J., Maru D., Morris V., Janku F., Dasari A., Chung W., Issa J.P., Gibbs P., James B., Powis G., Nolop K.B., Bhattacharya S., Saltz L.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 34. – P. 4032–4038.

86. *Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan,C., Kasi P.* M.Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer // Drugs Today (Barc). – 2019. – Vol. 55, № 11. – P. 683–693.

87. *Nabrinsky E., Macklis J., Bitran J.* A Review of the Abscopal Effect in the Era of Immunotherapy // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9. – Article e29620.

88. *Paul S., Konig M.F., Pardoll D.M., Bettegowda C., Papadopulos N., WrigHt K.M., Gabelli S.B., Ho M., van Elsas A., Zhou S.* Cancer therapy with antibodies // Nat Rev Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 6. – P. 399–426.

89. *Das M., Law S.* Role of tumor microenvironment in cancer stem cell chemoresistance and recurrence // Int J Biochem Cell Biol. – 2018. – Vol. 103. – P. 115–124.

90. *Shi Z.D., Pang K., Wu Z.X., Dong Y., Hao L., Qin J.X., Wang W., Chen Z.S., Han C.H.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies // Sig Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8. – Article 113.

91. *Vanderpoel J., Stevens A.L., Emond B., Lafeuille M.H., Hilts A., Lefebvre P., & Morrison L.* Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer // J Med Econ. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 457–468.

92. NIH: List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer. – [Electronic source]. – URL: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list. Д Accessed at: 24.10.2024.

93. AACR: Nearly Half of Oncology Drugs Approved Since 1998 Are Precision Therapies. – [Electronic source]. – URL: https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/nearly-half-of-oncology-drugs-approved-since-1998-are-precision-therapies/. Accessed at: 24.10.2024.

94. АОР: Обеспечение доступности лекарственных препаратов в онкологии в 2023 году и планы на 2024 год. – [Electronic source]. – URL: https://oncology-association.ru/posobiya. Accessed at: 24.10.2024.

95. *Calvo V., Camps C., Carcereny E., Cobo M., Dómine M., García Campelo M.R., González Larriba J.L., Guirado M., Hernando-Trancho F., Massutí B., Nadal E., Rodríguez-Abreu D., Sánchez A., Sullivan I.G., Provencio M.* Difficulties on the access to innovative targeted therapies for lung cancer in Spain // Clin Transl Oncol. – 2024. – Vol. 26, № 3. – P. 597–612.

96. *Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G., Mazieres J., Kim D.W., Mok T., Polli A., Thurm H., Calella A.M., Peltz G., Solomon B.J.,* CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer // N Engl J Med. – 2020 Nov 19. – Vol. 383, № 21. – P. 2018–2029.

References

1. *Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W., Goodman M.J., Gilman A., McLennan M.T.* Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. JAMA. 1984; 251(17): 2255-2261. Doi: 10.1001/jama.251.17.2255.

2. *Halsted W.S.* I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894; 20(5): 497-555. Doi: 10.1097/00000658-189407000-00075.

3. *Fisher B., Fisher E.R.* Transmigration of lymph nodes by tumor cells. Science. 1966; 152(3727): 1397-1398. Doi:10.1126/science.152.3727.1397.

4. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr, Mellett L.B., et al.* Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. Cancer Chemother Rep. 1970; 54(6): 431-450.

5. *Li M.C., Hertz R.* Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. N Engl J Med. 1958; 259(2): 66-74. Doi:10.1056/NEJM195807102590204.

6. *Einhorn L.H., Donohue J.* Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med. 1977; 87(3): 293-298. Doi:10.7326/0003-4819-87-3-293.

7. *Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976; 294(8): 405-410. Doi:10.1056/NEJM197602192940801.

8. *Norton L., Simon R.* The Norton-Simon hypothesis revisited. Cancer Treat Rep. 1986; 70(1): 163-169.

9. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998; 16(8): 2672-2685. Doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2672.

10. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100(1): 57-70. Doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9.

11. [*Stavrovskaya A., Rybalkina Y.* New about molecular regulation mechanisms of cancer cells multiple drug resistance. Biochemistry. 2018: 83 (7): 963-971 (in Russ)]. Doi: 10.1134/S0320972518070011.

12. *Planchard D., Jänne P.A., Cheng Y., et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023; 389(21): 1935-1948. Doi:10.1056/NEJMoa2306434.

13. *Schmid P., Cortes J., Dent R., et al.* Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. Published online September 15, 2024. Doi:10.1056/NEJMoa2409932.

14. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. Immunity. 2023; 56(10): 2188-2205. Doi: 10.1016/j.immuni.2023.09.011.

15. *Li J.Y., Chen Y.P., Li Y.Q., Liu N., Ma J.* Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades. Mol Cancer. 2021; 20(1): 27. Published 2021 Feb 4. Doi:10.1186/s12943-021-01317-7.

16. *Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., Steeghs N., Beijnen J.H., Schellens J.H.M.* Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. Ann Oncol. 2019; 30(2): 219-235. Doi: 10.1093/annonc/mdy551.

17. *Tsuchikama K., Anami Y., Ha S.Y.Y., Yamazaki C.M.* Exploring the next generation of antibody-drug conjugates. Nat Rev Clin Oncol. 2024; 21(3): 203-223. Doi: 10.1038/s41571-023-00850-2.

18. *André F., Hee Park Y., Kim S.B., et al.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2023 Dec 9; 402(10418): 2196. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5] [published correction appears in Lancet. 2024 Mar 9; 403(10430): 912. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3]. Lancet. 2023; 401(10390): 1773-1785. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.

19. *Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., et al.* Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023; 402(10411): 1423-1433. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.

20. *Zhou W., Xu Z., Liu S., et al.* Landscape of clinical drug development of ADCs used for the pharmacotherapy of cancers: an overview of clinical trial registry data from 2002 to 2022. BMC Cancer 24, 898 (2024). Doi: 10.1186/s12885-024-12652-5.

21. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-674. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

22. *Hanahan D.* Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1): 31-46. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

23. *Hanahan D., Monje M.* Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. Cancer Cell. 2023; 41(3): 573-580. Doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.012.

24. *Lugowska I., Misale S., Califano R., Haanen J.* Esmo handbook of targeted therapies and precision oncology. Switzerland. 2022. – ESMO Press. ISBN: 978-88-944465-5-5.

25. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495-516. Doi: 10.1080/01926230701320337.

26. *Garcia M.A., Nelson W.J., Chavez N.* Cell-Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10(4): a029181. Published 2018 Apr 2. Doi: 10.1101/cshperspect.a029181.

27. *He Y., Cao J., Zhao C., Li X., Zhou C., Hirsch F.R.* TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. Onco Targets Ther. 2018; 11: 7005-7009. Published 2018 Oct 16. Doi: 10.2147/OTT.S170385.

28. *Barber G.N.* STING: infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. 2015;15(12):760-770. Doi: 10.1038/nri3921.

29. *Wu J.S., Jiang J., Chen B.J., Wang K., Tang Y.L., Liang X.H.* Plasticity of cancer cell invasion: Patterns and mechanisms. Transl Oncol. 2021; 14(1): 100899. Doi: 10.1016/j.tranon.2020.100899.

30. *Yuan S., Norgard R.J., Stanger B.Z.* Cellular Plasticity in Cancer. Cancer Discov. 2019; 9(7): 837-851. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0015.

31. *Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R.* U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. Clin Cancer Res. 2005; 11(1):1 2-19.

32. *Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 244(4905): 707-712. Doi: 10.1126/science.2470152.

33. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(1): 55-62. Doi: 10.5858/2010-0454-RAR.1.

34. *Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2010 Oct 16; 376(9749): 1302]. Lancet. 2010;376(9742):687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

35. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947-957. Doi: 10.1056/NEJMoa0810699.

36. *Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(2): 113-125. Doi: 10.1056/NEJMoa1713137.

37. [*Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V., Moiseenko F.V., Protsenko S.A., Reutova E.V., Sakaeva D.D., Smolin A.V., Stroyakovsky D.L., Ter-Ovanesov M.D., Chernykh M.V.* Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1. Malignant tumors. 2023; 13(3s2): 42-65 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59.

38. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(4): 339-357. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.

39. *Tsuboi M., Herbst R.S., John T., Kato T., Majem M., Grohe C., Wang J., Goldman J.W., Lu S., Su W.C., de Marinis F., Shepherd F.A., Lee K.H., Le N.T., Dechaphunkul A,. Kowalski D., Poole L., Bolanos A., Rukazenkov Y., Wu Y.L.,* ADAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. N Engl J Med 2023 Jun 4. Doi: 10.1056/NEJMoa2304594.

40. [*Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Lyubchenko L.N., Malikhova O.A., Mamedli Z.Z., Medvedeva B.M., Obukhova O.A., Petrov A.S., Podluzhny D.V., Protsenko S.A., Ryzhkov A.D., Rykov I.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A.* Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors. 2023. - V. 13, № 3s2. - P. 425–482 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482.

41. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(1): 10-32. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

42. [*Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pokataev I.A.* Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Practical recommendations RUSSCO, part 1. Malignant tumors. 2023; 13(3s2): 494-538 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.

43. *Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., et al.* Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(2): 127-140. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

44. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghori R., Joe A.K., Pruitt S.K., Diaz L.A. Jr.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 1-10. Doi: 10.1200/JCO.19.02105.

45. *Marcus L., Fashoyin-Aje L.A., Donoghue M., et al.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021; 27(17): 4685-4689. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0327.

46. *Marcus L., Donoghue M., Aungst S., et al.* FDA Approval Summary: Entrectinib for the Treatment of NTRK gene Fusion Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021; 27(4): 928-932. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771.

47. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. 2022. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources–information–approved–drugs/fda–grants–accelerated–approval–dabrafenib–combination–trametinib–unresectable–or–metastatic–solid. Accessed at 18.10.2024.

48. *Mitchell C.L., Zhang A.L., Bruno D.S., Almeida F.A.* NSCLC in the Era of Targeted and Immunotherapy: What Every Pulmonologist Must Know. Diagnostics (Basel). 2023; 13(6): 1117. Published 2023 Mar 15. Doi: 10.3390/diagnostics13061117.

49. *Rao A., Wiggins C., Lauer R.C.* Survival outcomes for advanced kidney cancer patients in the era of targeted therapies. Ann Transl Med. 2018; 6(9): 165. Doi: 10.21037/atm.2018.04.44.

50. *Vega Cano K.S., Marmolejo Castañeda D.H., Escrivá-de-Romaní S., Saura C.* Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. Cancers (Basel). 2022; 15(1): 51. Published 2022 Dec 22. Doi: 10.3390/cancers15010051.

51. *Varrone F., Mandrich L., Caputo E.* Melanoma Immunotherapy and Precision Medicine in the Era of Tumor Micro-Tissue Engineering: Where Are We Now and Where Are We Going?. Cancers (Basel). 2021; 13(22): 5788. Published 2021 Nov 18. Doi: 10.3390/cancers13225788

52. *Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., et al.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov. 2023; 22(8): 625-640. Doi: 10.1038/s41573-023-00723-4.

53. *Popova T., Hebert L., Jacquemin V., et al.* Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. Am J Hum Genet. 2013; 92(6): 974-980. Doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.012.

54. *Cheung M., Testa J.R.* BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2017; 6(3): 270-278. Doi: 10.21037/tlcr.2017.05.03.

55. *Nolan A., Joseph N.M., Sangoi A.R., Rabban J., Zaloudek C., Garg K.* FOXL2 Mutation Status in Granulosa Theca Cell Tumors of the Ovary. Int J Gynecol Pathol. 2017; 36(6): 568-574. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000377.

56. *Li M., Chen C.W.* Epigenetic and Transcriptional Signaling in Ewing Sarcoma-Disease Etiology and Therapeutic Opportunities. Biomedicines. 2022; 10(6): 1325. Published 2022 Jun 5. Doi: 10.3390/biomedicines10061325.

57. *Gambella A., Bertero L., Rondón-Lagos M., et al.* FISH Diagnostic Assessment of MDM2 Amplification in Liposarcoma: Potential Pitfalls and Troubleshooting Recommendations. Int J Mol Sci. 2023; 24(2): 1342. Published 2023 Jan 10. Doi: 10.3390/ijms24021342.

58. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al.* Hereditary cancer syndromes. World J Clin Oncol. 2023; 14(2): 40-68. Doi: 10.5306/wjco.v14.i2.40.

59. *Koenig J.L., Toesca D.A.S., Harris J.P., et al.* Microsatellite Instability and Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer. Am J Clin Oncol. 2019; 42(7): 573-580. Doi: 10.1097/COC.0000000000000554.

60. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [published correction appears in Lancet. 2019 Mar 16; 393(10176): 1100. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32771-5]. Lancet. 2017; 389(10075): 1195-1205. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

61. *Conte P., Schneeweiss A., Loibl S., et al.* Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Cancer. 2020; 126(13): 3132-3139. Doi: 10.1002/cncr.32873.

62. *Piccart M., Procter M., Fumagalli D., et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 2021; 39(13): 1448-1457. Doi: 10.1200/JCO.20.01204.

63. *Chhouri H., Alexandre D., Grumolato L.* Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2023; 15(2): 504. Published 2023 Jan 13. Doi: 10.3390/cancers15020504.

64. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976; 194(4260): 23-28. Doi: 10.1126/science.959840.

65. *Zhu L., Jiang M., Wang H., et al.* A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. Ann Transl Med. 2021; 9(16): 1351. Doi: 10.21037/atm-21-1948.

66. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., et al.* Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(22): 2109-2121. Doi: 10.1056/NEJMoa1616288.

67. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., et al.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. Science. 2017; 357(6346): 55-60. Doi: 10.1126/science.aai8515.

68. *Fang Q., Wan X., D'Aiello A., et al.* Temporal genomic heterogeneity guiding individualized therapy in recurrent non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2023; 13: 1116809. Published 2023 Jul 12. Doi: 10.3389/fonc.2023.1116809.

69. *Canale M., Andrikou K., Priano I., et al.* The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy. Cancers (Basel). 2022; 14(5): 1143. Published 2022 Feb 23. Doi: 10.3390/cancers14051143.

70. *Mogensen M.B., Rossing M., Østrup O., et al.* Genomic alterations accompanying tumour evolution in colorectal cancer: tracking the differences between primary tumours and synchronous liver metastases by whole-exome sequencing. BMC Cancer. 2018; 18(1): 752. Published 2018 Jul 20. Doi: 10.1186/s12885-018-4639-4.

71. *Masuishi T., Tsuji A., Kotaka M., et al.* Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. Br J Cancer. 2020; 123(10): 1490-1495. Doi: 10.1038/s41416-020-01042-w.

72. *Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Lonardi S., et al.* Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. Nat Med. 2022; 28(8): 1612-1618. Doi: 10.1038/s41591-022-01886-0.

73. *Rossini D., Cremolini C., Conca E., Re M.D.* Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients with acquired resistance to first-line cet + iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO. J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): 12007-12007. Doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.12007.

74. *Parikh A.R., Leshchiner I., Elagina L., et al.* Author Correction: Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. Nat Med. 2019; 25(12): 1949. Doi: 10.1038/s41591-019-0698-6.

75. *Keefe D.M.K., Bateman E.H.* Potential Successes and Challenges of Targeted Cancer Therapies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019; 2019(53):l gz008. Doi: 10.1093/jncimonographs/lgz008.

76. *Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., et al.* Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity [published correction appears in J Clin Oncol. 2008 Sep 10; 26(26): 4363. Figg, William D [added]]. J Clin Oncol. 2008; 26(22): 3709-3714. Doi: 10.1200/JCO.2007.10.8332.

77. *Négrier S., Pérol D., Bahleda R., et al.* Phase I dose-escalation study of pazopanib combined with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or other advanced tumors. BMC Cancer. 2017; 17(1): 547. Published 2017 Aug 15. Doi: 10.1186/s12885-017-3527-7.

78. *Dhillon S.* Lazertinib: First Approval. Drugs. 2021; 81(9): 1107-1113. Doi: 10.1007/s40265-021-01533-x.

79. *Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., et al.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(7): 629-640. Doi: 10.1056/NEJMoa1612674.

80. *Lucchini E., Pilotto S., Spada E., Melisi D., Bria E., Tortora G.* Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumors: focus on safety. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13(5): 535-549. Doi: 10.1517/14740338.2014.904283.

81. *Sandoo A., Kitas G.D., Carmichael A.R.* Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 223-228. Published 2015 Apr 7. Doi: 10.2147/VHRM.S69641.

82. *Luo W., Wang Z., Tian P., Li W.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2018; 144(10): 1851-1859. Doi: 10.1007/s00432-018-2707-4.

83. *De Velasco G., Je Y., Bossé D., et al.* Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients [published correction appears in Cancer Immunol Res. 2018 Apr; 6(4): 498-499. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0078]. Cancer Immunol Res. 2017; 5(4): 312-318. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.

84. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2507-2516. Doi: 10.1056/NEJMoa1103782.

85. *Kopetz S., Desai J., Chan E., et al.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(34): 4032-4038. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497.

86. *Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan C., Kasi P.M.* Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Drugs Today (Barc). 2019; 55(11): 683-693. Doi: 10.1358/dot.2019.55.11.3035584.

87. *Nabrinsky E., Macklis J., Bitran J.* A Review of the Abscopal Effect in the Era of Immunotherapy. Cureus. 2022; 14(9): e29620. Published 2022 Sep 26. Doi: 10.7759/cureus.29620.

88. *Paul S., Konig M.F., Pardoll D.M., et al.* Cancer therapy with antibodies. Nat Rev Cancer. 2024; 24(6): 399-426. Doi: 10.1038/s41568-024-00690-x.

89. *Das M., Law S.* Role of tumor microenvironment in cancer stem cell chemoresistance and recurrence. Int J Biochem Cell Biol. 2018; 103: 115-124. Doi: 10.1016/j.biocel.2018.08.011.

90. *Shi Z.D., Pang K., Wu Z.X., et al.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 113. Published 2023 Mar 11. Doi: 10.1038/s41392-023-01383-x.

91. *Vanderpoel J., Stevens A.L., Emond B., et al.* Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2022; 25(1): 457-468. Doi: 10.1080/13696998.2022.2053403.

92. NIH: List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer. Available at: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list. Accessed at: 24.10.2024.

93. AACR: Nearly Half of Oncology Drugs Approved Since 1998 Are Precision Therapies. Available at: https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/nearly-half-of-oncology-drugs-approved-since-1998-are-precision-therapies/. Accessed at: 24.10.2024.

94. [Russian Oncology Association: Ensuring the availability of drugs for oncology in 2023 and plans for 2024 (in Russ)]. Available at: https://oncology-association.ru/posobiya. Accessed at: 24.10.2024.

95. *Calvo V., Camps C., Carcereny E., et al.* Difficulties on the access to innovative targeted therapies for lung cancer in Spain. Clin Transl Oncol. 2024; 26(3): 597-612. Doi: 10.1007/s12094-023-03303-5.

96. *Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., et al.* First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(21): 2018-2029. Doi: 10.1056/NEJMoa2027187.