

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)

# ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОСТАТИКОВ, ГОРМОНАЛЬНОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ

им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

Н.В. Левченко

## POSSIBILITIES OF CYTOSTATICS, HORMONAL AND TARGETED THERAPY FOR OPERABLE TUMORS

Н.В. Левченко

Кандидат медицинских наук, заведующая отделением Дневной стационар  
лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапевтический)  
ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,  
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.  
ORCID: 0000-0003-3100-1228.

MD, PhD, Head of the department of day hospital for drug antitumor therapy  
(chemotherapeutic), «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized  
Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov», Researcher,  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.  
ORCID: 0000-0003-3100-1228.

За последние десятилетия при внедрении стратегии адъювантной лекарственной терапии, направленной на элиминацию микрометастазов после радикального хирургического лечения, удалось увеличить долю излеченных пациентов с различными солидными заболеваниями. В статье приводится краткий обзор применения с адъювантной целью лекарственных препаратов на моделях лечения рака молочной железы (РМЖ) и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) как наиболее социально значимых из всех злокачественных новообразований. На основании клинических исследований, посвященных лекарственному адъювантному лечению, проведен анализ роли цитостатических агентов, гормональных и таргетных препаратов с точки зрения токсичности и ожидаемой пользы от улучшения селекции групп пациентов. Обсуждаются вопросы проведения адъювантной лекарственной терапии в зависимости от сроков начала лечения, его длительности и последовательности назначения препаратов. Описаны возможные механизмы развития резистентности к таргетным препаратам и прогнозируемые способы ее преодоления.

**Ключевые слова:** адъювантная терапия, таргетная терапия, комбинированная гормональная терапия, рак молочной железы, рак легкого.

Over the past decades, with introduction of the adjuvant drug therapy strategy aimed to eliminating micrometastases after radical surgical treatment, it has been possible to increase the proportion of cured patients with various solid diseases. The article is devoted to a brief review of the use of drugs with adjuvant purpose in models of treatment of breast cancer and non-small cell lung cancer as the most socially significant of malignant neoplasms. Based on clinical studies on drug adjuvant treatment, the role of cytostatic agents, hormonal and targeted drugs in terms of toxicity and expected benefit from improved selection of patient groups was analyzed. The issues of adjuvant drug therapy are discussed, depending on the beginning of treatment, its duration and the sequence of drug prescription. Possible mechanisms for the development of resistance to targeted drugs and predictable ways to overcome it are described.

**Key words:** adjuvant therapy, targeted therapy, combination hormonal therapy, breast cancer, lung cancer.

Стратегия использования системной химиотерапии после радикального хирургического лечения, направленная на элиминацию микрометастазов, была впервые названа «адьювантной терапией» (от латинского *adjuvāre* – «помогать») ведущим сотрудником Национального института рака (США) и лауреатом престижных премий в области медицины Paul Carbone в 1963 году. Первым рандомизированным исследованием, посвященным оценке алкилирующего агента Тиотепа (Thiotepa) в адьювантной терапии после радикальной мастэктомии стало исследование (NSABP) B-01, результаты которого были опубликованы в 1968 году [1].

Несмотря на более чем полувековую историю развития адьювантной терапии и проведение многочисленных клинических исследований, направленных на улучшение результатов лечения солидных опухолей с помощью интенсификации послеоперационного лекарственного лечения, в этой области до сегодняшнего дня остается много нерешенных вопросов. Сегодня в арсенале клинических онкологов для проведения адьювантной терапии появились новые препараты, которые уже подтвердили свою эффективность у пациентов с распространенными формами заболеваний. Возникли и динамично развиваются такие направления, как гормонотерапия, таргетная терапия, химио- и иммунотерапия. Несомненно, адьювантная терапия солидных опухолей может приносить значимую пользу, но только далеко не всем пациентам. И основная задача врачей состоит в том, чтобы выявить тех из них, для кого это лечение будет максимально полезным. На данный момент эффективность проводимой адьювантной терапии составляет от 5 до 12%, что, вероятно, обусловлено определением показаний к проведению таковой на основании групповых факторов прогноза. Поиск индивидуальных критериев необходимости проведения послеоперационного лечения является наиболее важной задачей, решение которой позволит поднять значимость адьювантного лекарственного лечения на более высокий уровень.

В данном обзоре будет предпринята попытка отразить прошлое, настоящее и будущее адьювантной терапии на примере лечения рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого. Следует оговорить, что в задачу данного обзора не входит оценка значимости иммунотерапии ингибиторами контрольных точек.

## Рак молочной железы

Рак молочной железы занимает ведущее место по заболеваемости и входит в пятерку онкологических заболеваний с самой высокой смертностью в мире и РФ. На протяжении десятилетий предпринимаются значительные усилия, направленные на улучшение результатов лечения этого грозного заболевания.

Адьювантная терапия различными классами лекарственных препаратов при раке молочной железы

развивается и успешно изучается на протяжении уже многих лет.

### HER2/neu-негативный рак молочной железы

Первым в адьювантной терапии первично-операционного РМЖ был применен таргетный препарат Тамоксифен, исследование которого с адьювантной целью началось с конца 1970-х годов. Он является самым изученным гормональным препаратом. Трудно переоценить значимость назначения Тамоксифена, представив в абсолютных цифрах выигрыш от его применения. Результаты клинических исследований с более чем двадцатилетним сроком наблюдения демонстрируют статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости – 4%.

На смену Тамоксифену пришли ингибиторы ароматазы, которые надолго заняли лидирующие позиции в адьювантной терапии РМЖ.

И наконец, уже в наши дни последним достижением адьювантной терапии люминального HER2/neu-негативного рака молочной железы стала комбинированная гормонотерапия.

Абемациклиб представляет собой первый ингибитор циклин-зависимой киназы 4 и 6 (CDK4/6), одобренный в конце 2021 г. в качестве таргетной адьювантной терапии для люминального HER2/neu-негативного РМЖ с высоким риском рецидива в сочетании с эндокринной терапией (Тамоксифеном или ингибитором ароматазы) Федеральным агентством США, отвечающим за контроль безопасности товаров при продаже пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration; FDA) [2].

В исследовании MONARCH-E пациенты с высоким риском рецидива заболевания (четыре и более метастатически пораженных лимфоузлов, размер опухоли  $\geq 5$  см, G-III или Ki-67  $\geq 20\%$ ), которые завершили программу лечения, были рандомизированы в две группы. Одна из них получала стандартную гормонотерапию ингибиторами ароматазы, другая – ингибиторы ароматазы в сочетании с Абемациклибом (150 мг два раза в день в течение двух лет). Первичная конечная точка iDFS (выживаемость без признаков инвазивного заболевания) была достигнута при первом (HR=0,75, 95% CI 0,60–0,93,  $p=0,01$ ) и втором предварительно запланированных анализах (HR=0,664, 95% CI 0,578–0,72,  $p<0,0001$ ) в популяции с комбинированной гормонотерапией. При этом почти у половины пациентов были зарегистрированы нежелательные явления  $\geq 3$  степени [3, 4]. На основании данного исследования Абемациклиб был зарегистрирован в комбинации с гормонотерапией у пациенток с люминальным HER2/neu-негативным раком молочной железы в качестве адьювантной терапии в течение двух лет.

Предприняв попытку оценить в абсолютных цифрах пользу данной терапии, можно отметить следующее. Для того, чтобы у двух пациенток предупредить рецидив инвазивного рака молочной железы, необ-

ходимо пролечить 200 (!) пациенток Абемациклибом в течение двух лет! Если принять во внимание токсичность, связанную с приемом препарата, и такой немаловажный фактор, как финансовая токсичность, то маловероятно, что данная опция адъювантного лекарственного лечения будет широко применяться в реальной клинической практике.

Абемациклиб долгое время считался единственным партнером гормональных препаратов в адъювантной терапии РМЖ, но устойчивое положение в показаниях к применению данного лекарственного средства несколько поколебали результаты изучения другого CDK4/6-ингибитора – Рибоциклиба.

На заседании ASCO 2023 года был представлен второй промежуточный анализ клинического исследования NATALEE, показывающий позитивные результаты добавления Рибоциклиба к адъювантной гормонотерапии пациентов с II–III стадией РМЖ [5]. Комбинация Рибоциклиба (400 мг в сутки в течение 21 дня, цикл 28 дней) с гормонотерапией в течение трех лет сравнивалась с применением одного лишь метода эндокринотерапии у пациентов, завершивших локальное и цитостатическое лечение с высоким риском рецидива заболевания. Добавление Рибоциклиба к стандартной гормонотерапии показало статистически значимое преимущество iDFS в 3,3%. Но надо отметить, что при медиане наблюдения 34 месяца только 20,2% пациентов из исследуемой группы завершили лечение полностью. Чуть более половины пациентов, принимавших комбинированное лечение (56,8%), смогли получать его лишь два года. При этом в исследовании вместо стандартной на сегодняшний день дозы 600 мг пациентки получали Рибоциклиб в дозе 400 мг.

Еще один зарегистрированный на территории РФ ингибитор CDK4/6, Палбоциклиб, – был исследован в комбинации с гормонотерапией ингибиторами ароматазы в адъювантной (2 года лечения) и постнеоадъювантной (1 год) терапии в рандомизированных исследованиях PALLAS [6] и PENELOPE-B соответственно [7].

Исследование PALLAS по критериям включения пациентов и дизайну повторило исследование MONARCH-E. В исследовании PENELOPE-B были включены пациенты очень высокого риска прогрессирования – с остаточными опухолями (CPS + EG  $\geq 3$  балла или ypN положительный), – после проведения предоперационной терапии препаратами из группы таксанов. Первичной точкой оценки эффективности лечения являлось время без признаков инвазивного заболевания. К сожалению, ни в одном из этих исследований не было показано преимуществ добавления Палбоциклиба к гормонотерапии по этому критерию.

А вот попытка улучшения результатов лечения пациентов с BRCA-ассоциированным HER2/neu-негативным ранним РМЖ группы высокого риска оказалась успешной. Исследование OlympiA послужило основанием для регистрации и последующего при-

менения Олапариба с адъювантной целью у данной категории пациенток [8].

В исследование были включены 1836 пациентки с герминальными патогенными мутациями в генах BRCA1 или BRCA2, завершившие локальное и системное лекарственное лечение. Одна группа пациенток получала Олапариб 600 мг в сутки, другая – плацебо. Продолжительность терапии составила 1 год. Первичная конечная точка – выживаемость без признаков инвазивного заболевания. По результатам срезов данных четырехлетнего наблюдения за пациентками, применение Олапариба в адъювантном режиме снижало риск развития инвазивного заболевания или смерти на 7,3% в сравнении с плацебо. Количество пациенток, которые оставались живы через 4 года, увеличилось при применении Олапариба на 3,4% по сравнению с плацебо.

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос – каков самый оптимальный вариант эскалации адъювантного лечения у пациенток с люминальным HER2/neu-негативным, BRCA1 или BRCA2-ассоциированным ранним РМЖ группы высокого риска. Данные прямого сравнения эффективности PARP и CDK4/6-ингибиторов у пациентов – кандидатов на эти оба вида лечения отсутствуют. Можно только предполагать, что назначение Олапариба может быть предпочтительнее с учетом «более таргетного» механизма действия и некоторого преимущества в общей выживаемости при непрямом сравнении.

Другим перспективным направлением в адъювантном лечении ранних форм люминального РМЖ таргетными препаратами является изучение ингибиторов mTOR. В клиническом исследовании SWOG S1207 пациенты в четырех группах высокого риска (включая оценку рецидива Oncotype DX > 25 или категорию высокого риска MammaPrint) после (нео) адъювантной химиотерапии были рандомизированы для получения гормонотерапии с Эверолимусом или без него [9]. Первичная iDFS (HR=0,94, 95% CI 0,77–1,14, p=0,52) и вторичная OS (HR=0,97, 95% CI 0,75–1,26, p=0,84) конечные точки не были достигнуты.

Таким образом, исследования, рассмотренные в этом обзоре, направлены на улучшение результатов лечения операбельного люминального HER2/neu-негативного рака молочной железы. Некоторые из них показали преимущество эскалации лечения путем добавления к гормонотерапии ингибиторов CDK4/6 (MONARCH-E, NATALEE). Ценой достигнутого эффекта ожидаемо стало увеличение количества нежелательных явлений и снижение качества жизни пациентов, получающих адъювантное лечение.

#### **HER2-позитивный рак молочной железы**

Трастузумаб – первое моноклональное антитело, зарегистрированное в 2006 г. для адъювантного лечения HER2-позитивных опухолей молочной железы. Внедрение препарата в клиническую практику позво-



лило после года адъювантного лечения снизить относительный риск рецидива заболевания на 40% и риск смерти на 30% [10, 11]. Трастузумаб и сегодня остается стандартом адъювантного лечения РМЖ. Но вплоть до настоящего времени вопросы оптимального применения этого препарата являются дискуссионными.

Изначально адъювантное применение Трастузумаба изучали шесть клинических исследований: HERA, NSABP B-31, BCIRG-006, NCCTG №9831, PQACS04, FinHer. В этих исследованиях оценивалась эффективность адъювантной химиотерапии с Трастузумабом или без него. В пяти первых исследованиях Трастузумаб назначался в течение одного года одновременно или последовательно с химиотерапией. Выбор длительности терапии (1 год) был произвольным. Только в исследовании FinHer изучалось применение Трастузумаба менее года [12]. В данном исследовании назначение Трастузумаба в течение 9 недель продемонстрировало сходную эффективность по сравнению с его применением в течение одного года. Однако результаты столь нетривиального подхода остались практически незамеченными, поскольку, сославшись на немногочисленность пациентов в исследовании, его закрыли досрочно.

В дальнейшем было проведено еще несколько исследований, в которых продолжали изучать оптимальные сроки длительности адъювантной терапии Трастузумабом (PHARE, Short-HER trial, PERSEPHONE и др.). В результате данных исследований (за исключением исследования PERSEPHONE) не было выявлено преимуществ в более длительном (2 года) или деэскалированном режиме (6 мес) назначения Трастузумаба с адъювантной целью. Поэтому адъювантная терапия Трастузумабом в течение 12 месяцев продолжает оставаться стандартом лечения. Более длительное назначение Трастузумаба приводит к увеличению числа нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным исследования PHARE, в группе пациентов, получавших терапию в течение 12 мес., было зарегистрировано большее число сердечных событий по сравнению с группой, получавшей лечение на протяжении 6 месяцев (5,7% против 1,9% соответственно).

В исследованиях TEACH и ALTTO была предпринята попытка улучшения результатов лечения путем добавления в адъювантную терапию другого препарата с анти-HER2-направленным механизмом действия – Лапатинибом.

Ни назначение Лапатиниба в течение года вместо Трастузумаба в исследовании TEACH [13], ни одновременное или последовательное его назначение вместе с Трастузумабом в исследовании ALTTO [14] не улучшили результатов лечения.

В 2017 году на основании результатов еще одного клинического исследования очередное моноклональное антитело Пертузумаб было одобрено для комбинированной адъювантной таргетной терапии в соче-

тании с Трастузумабом [15]. Дальнейшие наблюдения (длительностью 6 и 8,4 лет) показали статистический выигрыш от добавления Пертузумаба к стандартной годичной терапии Трастузумабом по времени без прогрессирования только для пациентов с высоким риском рецидива заболевания (N+). При этом преимуществ по общей выживаемости достигнуто не было [16]. Вопрос о целесообразности использования Пертузумаба после достижения полного патоморфологического ответа на фоне неoadъювантного лечения с использованием двойной анти-HER2/neu-блокады остается открытым.

Трастузумаб-Эмтанзин (T-DM1) – конъюгат-антитело, т.е. лекарство, объединяющее цитостатик Эмтанзин (ингибитор микротрубочек) с Трастузумабом, – стал первым конъюгатом, одобренным в 2019 году в качестве адъювантного лечения HER2-положительного РМЖ. В клиническое исследование III фазы KATHERINE включались пациентки с остаточной резидуальной опухолью после проведения неoadъювантной химиотаргетной терапии [17]. Одна группа получала 14 введений T-DM1, другая – стандартную терапию Трастузумабом.

Пациентки, получающие Трастузумаб-Эмтанзин, имели снижение риска рецидива или смерти на 50% по сравнению с Трастузумабом. Подгрупповой анализ показал преимущество назначения T-DM1 для всех подгрупп пациенток, включая небольшие опухоли и особенно опухоли высокого риска.

В настоящее время T-DM1 является новым стандартом в подходе к адъювантному лечению пациентов с остаточной инвазивной опухолью.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что за последние годы в адъювантную терапию РМЖ внедрено множество инновационных лекарственных препаратов, а также разработаны новые стратегии с целью оптимизации лечения. Однако большинство из них лишь увеличивает время без прогрессирования заболевания и не влияет на общую выживаемость. И только небольшая когорта больных РМЖ излечивается путем добавления адъювантной химио-, гормоно- и таргетной терапии. Таким образом, основные направления в улучшении результатов лечения раннего рака молочной железы связаны с попытками селекционирования группы пациентов, назначение адъювантного лечения которым будет максимально эффективно. Поэтому изыскания новых препаратов и их комбинаций, которые продемонстрировали бы свою эффективность в адъювантном лечении РМЖ, в настоящее время продолжают. Ниже кратко охарактеризованы важнейшие из них.

В исследовании DESTINY-Breast05 проводится сравнение терапии Трастузумаб-Дерукстеканом (T-DXd) против T-DM1 у пациентки с остаточной инвазивной опухолью при HER2/neu-позитивном РМЖ. Исследование CompassHER2 RD оценивает комбинацию T-DM1 и HER2-специфического ингибитора

тирозинкиназ Тукатиниба. Основной целью данного исследования является улучшение безрецидивной выживаемости и снижение риска поражения ЦНС у пациенток с остаточной инвазивной опухолью.

Текущие клинические исследования III фазы SASCIA и ASCENT-5 призваны оценить роль Сацитузумаба говитекана (это конъюгат третьего поколения, анти-Trop-2-моноклональное антитело и ингибитор топоизомеразы) в лечении по выбору врача у пациентов с остаточной инвазивной опухолью при HER2-отрицательном РМЖ в качестве монотерапии, и в комбинации с Пембролизумабом при тройном негативном РМЖ.

Что касается гормоноположительного РМЖ, то представляются перспективными исследования, пытающиеся оценить потенциальную пользу CDK4/6-ингибиторов у пациентов высокого риска, выявленных с помощью геномного анализа Oncotype DX.

Исследования II фазы DARE и LEADER тестируют Палбоциклиб и Рибоциклиб в сочетании с гормонотерапией при минимальной резидуальной болезни у пациенток, завершивших стандартную программу лечения. Минимальная резидуальная болезнь выявляется с помощью обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК.

### Немелкоклеточный рак легкого

Общеизвестно, что во всем мире рак легких (РЛ) является наиболее распространенной причиной летальных исходов, связанных со злокачественными новообразованиями. Стандартным лечением для пациентов с НМРЛ на ранней стадии является полная хирургическая резекция. Тем не менее у 30–70% пациентов выявляется локальный или отдаленный рецидив заболевания, а пятилетняя выживаемость составляет всего от 30 до 60% [18]. Наличие микрометастазов, которые не могут быть обнаружены традиционными диагностическими методами, увеличивает частоту рецидивов и оказывает негативное влияние на выживаемость пациентов [19]. Поэтому после оперативного лечения РЛ назначение адъювантной систематической терапии также является общепринятым стандартом.

Последние достижения в области индивидуализации системной терапии, основанные на молекулярном и биологическом профилировании, формируют перспективные направления послеоперационной адъювантной химиотерапии. Значительное количество пациентов выигрывает от соответствующих адъювантных режимов. Так, по данным рандомизированного исследования ADAURA, проведение адъювантной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR третьего поколения снижает риск рецидива заболевания на 83% (HR, 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26;  $p < 0,001$ ) [20]. С другой стороны, индивидуализация не может применяться ко всем пациентам с НМРЛ. И у тех пациентов, к которым неприменима персо-

нификация лечения, нет другого выбора, кроме как получать платиновую адъювантную химиотерапию.

Первые убедительные данные преимущества адъювантной химиотерапии на основе Цисплатина с увеличением общей пятилетней выживаемости на 5,4% были получены в 2006 году после публикации объединенного анализа LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), в который вошло 5 крупных рандомизированных исследований (ALPI, BLT, IALT, JBR10, ANITA) [21]. В свете полученных многообещающих данных мировые сообщества клинических онкологов рекомендовали 4 цикла послеоперационной химиотерапии на базе Цисплатина в качестве стандартного лечения у пациентов с НМРЛ при ранних и местнораспространенных формах [22].

Тем не менее схема проведения адъювантной химиотерапии окончательно еще не определена. Предложены схемы «Цисплатин/Винорелбин» по сравнению с группой наблюдения [23], «Цисплатин/Пеметрексед» с сопоставимой эффективностью и приемлемым профилем безопасности по сравнению с «Цисплатин/Винорелбин» [24]. Следует также отметить, что адъювантные схемы с использованием Карбоплатина хотя и отличаются меньшей эффективностью, но считаются лучшим выбором для пациентов с сопутствующими заболеваниями и тех, кому не подходит прием Цисплатина в связи с поздней токсичностью [25].

Бевацизумаб – моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Считается, что этот препарат лишает опухоль необходимой оксигенации, а также ориентируется на микросреду опухоли, проявляя противоопухолевую и иммуномодулирующую активность [26]. Несмотря на доказанное увеличение общей и безрецидивной выживаемости при добавлении Бевацизумаба к химиотерапии у пациентов с распространенными формами НМРЛ, результаты исследования данной комбинации в адъювантном режиме (E1505) оказались отрицательными [27] по общей ( $p=0,90$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p=0,95$ ) [28]. К сожалению, Бевацизумаб в адъювантном режиме не показал значимых результатов у пациентов с полностью резецированной злокачественной опухолью легкого. Также Бевацизумаб способствует увеличению выживаемости при метастатическом колоректальном раке, но, опять-таки, не в адъювантном режиме [29]. То же самое относится и к раку молочной железы [30] и к меланоме [31]. При раке яичников Бевацизумаб увеличивает выживаемость после субоптимальной циторедукции (т.е. остаточной опухоли более 1 см) [32], но не после оптимальной, что также указывает, что Бевацизумаб активен в метастатическом состоянии или при наличии остаточного заболевания, но не в «действительно адъювантном» состоянии.

Средний возраст диагностики РЛ соответствует 70 годам, поэтому особый интерес вызывает вопрос

о целесообразности проведения АХТ в пожилом возрасте. По этому вопросу имеются противоречивые данные. По мнению одних авторов, после адъювантной химиотерапии оперированных больных РЛ пожилой возраст (старше 65 лет) не рассматривается как прогностический критерий и не влияет на безрецидивную и общую выживаемость [33]. По результатам другого ретроспективного анализа (исследования JBR.10), эти данные не столь однозначны [34]. В результате анализа данных из 482 включенных в исследование пациентов 155 (32,2%) составили больные в возрасте 65 лет и старше. Несмотря на редуцированные дозы Цисплатина и Винорелбина в этой подгруппе, пятилетняя выживаемость составила 70% и 46% после АХТ и просто наблюдения соответственно (HR, 0,61; 95% CI, 0,38–0,98;  $p=0,04$ ). Тем не менее отмечено достоверное снижение пятилетней выживаемости (HR, 1,95; 95% CI, 1,11–3,41;  $p=0,02$ ) после АХТ у пациентов 75 лет и старше в сравнении с больными 66–74 лет. Данное обстоятельство в реальной клинической практике является определяющим. Адъювантную химиотерапию получают только 25% больных старше 70 лет против 66,7% ( $p<0,01$ ) в сравнении с больными до 70 лет [35].

Другая группа авторов в результате ретроспективного анализа исследования JBR.10 на основании изучения 15 генов определила группы с высоким и низким риском рецидивирования (HR, 15,02; 95% CI, 5,12–44,04;  $p<0,001$ ; стадия I HR, 13,31;  $p<0,001$ ; II стадия HR, 13,47;  $p<0,001$ ) [36]. Выяснилось, что проведение адъювантной терапии на базе Цисплатина у пациентов с высоким риском рецидивирования приводило к улучшению выживаемости (HR, 0,33; 95% CI, 0,17–0,63;  $p=0,005$ ), а у пациентов с низким риском рецидивирования ухудшало результаты в сравнении с такой же группой, которая не получала химиотерапию (HR, 3,67; 95% CI, 1,22–11,06;  $p=0,0133$ ; interaction  $p<0,001$ ).

Попытки выявления чувствительности к терапии Цисплатином были предприняты при ретроспективном многофакторном анализе исследования IALT. Так, при ERCC1-негативных опухолях HR составил 0,65 ( $p=0,002$ ), а при ERCC1-позитивных опухолях проведение АХТ не сопровождалось улучшением выживаемости (HR 1,14;  $p=0,40$ ) [37]. Данные результаты были подтверждены в проспективном исследовании увеличением безрецидивной выживаемости в ERCC1-отрицательной группе по сравнению с ERCC1-положительной группой (медиана 33,6 мес. vs 19,0 мес.;  $p=0,032$ ) [38]. Тем не менее различия общей выживаемости оказались статистически незначимыми (32,2 vs 23,4 месяца;  $p=0,117$ ). Последний метаанализ, объединивший 1337 пациентов из 14 исследований, доказывает повышенную чувствительность к платиновой терапии у пациентов с отрицательной экспрессией белка ERCC1 при местнораспространенных и поздних

стадиях НМРЛ. Но данная корреляция характерна для азиатской и не характерна для кавказской популяции больных [39].

Различные объемы легочных резекций, наличие осложнений послеоперационного периода и сопутствующая патология могут существенно увеличить сроки восстановления пациента до состояния переносимости адъювантной химиотерапии. Однако при рекомендациях начинать адъювантную химиотерапию через 4–8 недель после операции результаты задержки начала химиотерапии представляют значительный интерес. В ретроспективное исследование результатов АХТ в зависимости от срока начала химиотерапии было включено 12 473 пациентов Национальной базы данных по борьбе с раком США. Самый низкий риск смертности соответствовал периоду начала химиотерапии через 50 дней после операции (95% CI, 39–56 дней). Начало химиотерапии после этого интервала (57–127 дней; т.е. более поздняя когорта) не увеличила смертность (коэффициент опасности [HR], 1,037; 95% CI, 0,972–1,105;  $p=0,27$ ). Кроме того, в модели Кокса из 3976 согласованных пар пациенты, получавшие химиотерапию в течение более позднего интервала, имели более низкий риск смертности, чем те, кто лечился только хирургическим путем (HR, 0,664; 95% CI, 0,623–0,707;  $p<0,001$ ). [40]. Таким образом, пациенты, которые медленно восстанавливаются после хирургического лечения рака легких, все еще могут извлечь выгоду от отсроченной адъювантной химиотерапии, начатой до четырех месяцев после операции.

Важным фактором, повышающим эффективность АХТ, является применение не менее чем 75–80% от стандартной дозы [41, 42]. Снижение дозы более чем на 75% от запланированной сочетается с более высоким риском рецидива (HR: 1,87, 95% CI 1,13–3,09,  $p=0,01$ ) и смерти (HR: 1,91, 95% CI 1,32–3,23,  $p=0,01$ ) по сравнению с теми из пациентов, кто получал дозы  $\geq 75$ –80% [41].

При первичном выборе стратегии терапии больных с местнораспространенным НМРЛ следует принимать во внимание абсолютно сопоставимые результаты безрецидивной HR 0,79 (0,63–1,00;  $p=0,050$ ) против HR 0,76 (0,67–0,87;  $p<0,001$ ) и общей выживаемости HR. 0,81 (0,68–0,97;  $p=0,024$ ) против HR 0,80 (0,73–0,87;  $p<0,001$ ) при назначении нео- или адъювантной химиотерапии [43]. Однако в реальной клинической практике больным НМРЛ II–III стадии с целью улучшения результатов НХТ после хирургического лечения в 16,8%–20,2% назначается АХТ [44]. Данная стратегия не приводит к увеличению общей пятилетней выживаемости у больных с АХТ и без АХТ составляет 54,7% и 51,2% соответственно (log-rank  $p$  1/4 0,59) [44]. Однако больные со стадией IIIA, получившие курс НХТ до операции с позитивным  $pN>0$ -статусом, имеют преимущества в пятилетней выживаемости 42,4% против 37%, ( $p<0,01$ ) при проведении



периоперационной химиотерапии в сравнении с больными, которые получили только НХТ – HR, 0,79 (0,68–0,92;  $p < 0,003$ ) [45].

## Обсуждение

Адьювантная терапия играет всевозрастающую роль в борьбе со злокачественными опухолями и на сегодняшний день предоставляет широкое многообразие вариантов лечения для отдельных пациентов с потенциально излечимыми заболеваниями. Тем не менее многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейших исследований.

Наиболее перспективными представляются методы адьювантного лечения, связанные с таргетным назначением препаратов. Ожидать каких-либо новых и при этом еще и выдающихся результатов от применения цитостатиков с адьювантной целью вряд ли стоит. Возможно, применение конъюгатов цитостатиков с моноклональными антителами изменит в лучшую сторону результаты лечения пациентов с HER2-положительным и трижды негативным РМЖ.

Отсутствие ожидаемого эффекта от проводимой терапии, в том числе таргетной, может быть объяснено множеством молекулярных изменений в опухолевых клетках и в их микроокружении: они неизбежно приводят к внутренней или приобретенной резистентности. Так, при HER2-положительном раке молочной железы прогрессирование во время или после адьювантной терапии может быть связано с активацией пути PI3K/AKT, потерей PTEN или гиперэкспрессией ER. Каждая из этих молекулярных находок может неожиданно стать новой мишенью

для терапевтического вмешательства. Ингибиторы PI3K, ингибиторы mTOR и различные эндокринные методы лечения могут стать ценными дополнением к стандартной терапии [46].

Обладая доказанной информацией о том, что молекулярные механизмы резистентности к тирозинкиназным ингибиторам EGFR могут включать в себя различные генетические изменения (амплификация MET, амплификация HER2, изменения PIK3CA, мутация BRAF и мутация KRAS), целесообразно выполнение тканевой или жидкостной биопсии для выявления других механизмов, ответственных за резистентность к таргетным препаратам.

Предварительные данные по исследованию метастатической меланомы показывают, что механизмы резистентности к таргетной терапии могут проявляться в сигнальных путях PI3K или NRAS. Эти данные могут потенциально повлиять на будущий подход к таргетной адьювантной терапии меланомы.

Помимо поисков преодоления резистентности к проводимой адьювантной терапии актуальными остаются вопросы, связанные с возможными сроками начала адьювантного лечения и с его оптимальной длительностью.

Клинические исследования, проводимые в настоящее время и посвященные разработке новых методов лечения, изучению новых биомаркеров, ответственных за развитие резистентности к лекарственной терапии, будут иметь решающее значение для реализации пока еще скрытого потенциала и дальнейшего расширения возможностей лечения рака на ранних стадиях.

## Список литературы

1. Fisher B., Ravdin R.G., Ausman R.K., Slack N.H., Moore G.E., Noer R.J. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation // *Ann Surg.* – 1968. – Vol. 168. – P. 337–56.
2. Royce, Melanie et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer // *Journal of clinical oncology.* – 2022. – Vol. 40, № 11. – P. 1155–1162.
3. Johnston S.R.D., Harbeck, N., Hegg, et al. Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 3987–3998.
4. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol. 24. – P. 77–90.
5. Slamon D.J., Stroyakovskiy D., Yardley, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41. – LBA500.
6. Mayer E.L., Dueck A.C., Martin M., et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): Interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 212–222.
7. Loibl S., Marmé F., Martin M., et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 14. – P. 1518–1530.
8. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B., et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer // *The New England journal of medicine.* – 2021. – Vol. 384, № 25. – P. 2394–2405.

9. *Gregor M.C.-M., Barlow W.E., et al.* Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy +/- one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor (HR) positive and HER2-negative breast cancer (BC): SWOG/NRG/Alliance S1207 (NCT01674140) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – TPS637.
10. *Piccart-Gebhart M.J., Procter M., et al.* Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1659–1672.
11. *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 // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 1195–1205.
12. *Joensuu H., Bono P., Kataja V., et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer Trial // *Journal of clinical oncology.* – 2009. – Vol. 27, № 34. – P. 5685-92.
13. *Goss P.E., Smith I.E., O'Shaughnessy J., et al.* Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):e47] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 88–96.
14. *Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J., et al.* Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results from the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1034–1042.
15. *von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 122–131.
16. *Loibl S., Jassem J., Sonnenblick A., et al.* VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up // *Ann. Oncol.* – 2022. – Vol. 33, № 9. – P. 986–987.
17. *von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 617–28.
18. *Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // *J Thorac Oncol.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 39–51.
19. *Rosell R., et al.* The role of chemotherapy in early non-small-cell lung cancer management // *Lung Cancer.* – 2001. – Vol. 34. – P. 63–74.
20. *Wu, Yi-Long, et al.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // *The New England journal of medicine.* – 2020. – Vol. 383, № 18. – P. 1711–1723.
21. *Pignon J.P., Tribodet G.V., Scagliotti G., et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3666.
22. *Veslemes M., Polyzos A., Latsi P., et al.* Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: A randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide // *J Chemother.* – 1998. – Vol. 10. – P. 136–140.
23. *Douillard J.Y., Tribodet H., Aubert D., et al.* LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation // *J Thorac Oncol.* – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 220-8.
24. *Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J.R., et al.* TREAT investigators. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 986-92.
25. *Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L., et al.* CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3666.
26. *Mountzios G., Pentheroudakis G., Carmeliet P., et al.* Bevacizumab and micrometastases: revisiting the preclinical and clinical rollercoaster // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 117–124.
27. *Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1227-34.
28. *Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Keller S.M., et al.* Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1610–1623.
29. *de Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.J., et al.* Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1225-33.
30. *Cameron D., Brown J., Dent R., et al.* Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P.933-42.
31. *Corrie P.G., Marshall A., Dunn J.A., et al.* Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 620-30.
32. *Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2484-96.



33. *Batum Ozgur, et al.* Use of adjuvant chemotherapy for nonsmall cell lung cancer: Is advanced age a prognostic factor? // *Indian journal of cancer.* – 2018. – Vol. 55, № 3. – P. 282–287.
34. *Pepe C., Hasan B., Winton T., et al.* Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10 // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 366s.
35. *Rodriguez Kelcie A., et al.* Adjuvant chemotherapy and age-related biases in non-small cell lung cancer // *The Annals of thoracic surgery.* – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 810-4.
36. *Zhu Chang-Qi, et al.* Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, 29. – P. 4417-24.
37. *Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P., et al.* DNA repair by ERCC1 in nonsmall cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 983–991.
38. *Huang Z.L., Cao X., Luo R.Z., Chen Y.F., Zhu L.C. and Wen Z.* Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study // *Oncol Lett.* – 2016. – Vol. 11. – P. 299–305.
39. *Li G., Cheng D.* Meta-Analysis of ERCC1 Protein Expression and Platinum Chemosensitivity in Non-Small-Cell Lung Cancer // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2020. – P. 7376568.
40. *Salazar Michelle C, et al.* Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery // *JAMA oncology.* – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 610–619.
41. *Ramsden K., et al.* Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage II Non-small Cell Lung Cancer: Evaluating the Impact of Dose Intensity and Time to Treatment // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2015. – Vol. 27, № 7. – P. 394–400.
42. *Szejniuk W.M., et al.* Adjuvant platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: The role of relative dose-intensity and treatment delay // *Cancer treatment and research communications.* – 2021. – Vol. 27. – P.100318.
43. *Lim E., et al.* Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with respectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – abs.7546.
44. *Deng L., et al.* Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Preoperative Chemotherapy // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2022. – Vol. 17. – P. S234.
45. *Atay S.M., Amini M., Ding L., et al.* Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in pN-positive Clinical Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer After Neoadjuvant Therapy and Resection // *Ann Thorac Surg.* – 2021. – Vol. 112, № 1. – P. 197–205.
46. *Wu X., Huang S., He W., Song M.* Emerging insights into mechanisms of trastuzumab resistance in HER2-positive cancers // *Int. Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 122. – P. 110602.

## References

1. *Fisher B., Ravdin R.G., Ausman R.K., Slack N.H., Moore G.E., Noer R.J.* Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg.* 1968; 168: 337-56.
2. *Royce, Melanie et al.* FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology.* 2022; 40(11): 1155-1162.
3. *Johnston S.R.D., Harbeck, N., Hegg, et al.* Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 3987-3998.
4. *Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., et al.* Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24: 77-90.
5. *Slamon D.J., Stroyakovskiy D., Yardley, et al.* Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: LBA500.
6. *Mayer E.L., Dueck A.C., Martin M., et al.* Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): Interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 212-222.
7. *Loibl S., Marmé F., Martin M., et al.* Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(14): 1518-1530.
8. *Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B., et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2021; 384(25): 2394-2405.
9. *Gregor M.C.-M., Barlow W.E., et al.* Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy +/- one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor (HR) positive and HER2-negative breast cancer (BC): SWOG/NRG/Alliance S1207 (NCT01674140). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: TPS637.
10. *Piccart-Gebhart M.J., Procter M., et al.* Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659-1672.
11. *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. *Lancet.* 2017; 389: 1195-1205.
12. *Joensuu H., Bono P., Kataja V., et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer Trial. *Journal of clinical oncology.* 2009; 27(34): 5685-92.

13. Goss P.E., Smith I.E., O'Shaughnessy J., et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):e47]. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 88-96.
14. Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J., et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results from the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 1034-1042.
15. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 122-131.
16. Loibl S., Jassem J., Sonnenblick A., et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. Ann. Oncol. 2022; 33(9): 986-987.
17. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 617-28.
18. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39-51.
19. Rosell R., et al. The role of chemotherapy in early non-small-cell lung cancer management. Lung Cancer. 2001; 34: 63-74.
20. Wu, Yi-Long, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2020; 383(18): 1711-1723.
21. Pignon J.P., Tribodet G.V., Scagliotti G., et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol. 2006; 24: 366s.
22. Veslemes M., Polyzos A., Latsi P., et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: A randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. J Chemother. 1998; 10: 136-140.
23. Douillard J.Y., Tribodet H., Aubert D., et al. LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. J Thorac Oncol. 2010; 5(2): 220-8.
24. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J.R., et al. TREAT investigators. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol. 2013; 24(4): 986-92.
25. Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L., et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2006; 24: 366s.
26. Mountzios G., Pentheroudakis G., Carmeliet P., et al. Bevacizumab and micrometastases: revisiting the preclinical and clinical rollercoaster. Pharmacol Ther. 2014; 41(2): 117-124.
27. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. J Clin Oncol. 2009; 27: 1227-34.
28. Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Keller S.M., et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(12): 1610-1623.
29. de Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.J., et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 1225-33.
30. Cameron D., Brown J., Dent R., et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 933-42.
31. Corrie P.G., Marshall A., Dunn J.A., et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2014; 15: 620-30.
32. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011; 365: 2484-96.
33. Batum Ozgur, et al. Use of adjuvant chemotherapy for nonsmall cell lung cancer: Is advanced age a prognostic factor? Indian journal of cancer. 2018; 55(3): 282-287.
34. Pepe C., Hasan B., Winton T., et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10 J Clin Oncol. 2006; 24: 366s.
35. Rodriguez Kelcie A., et al. Adjuvant chemotherapy and age-related biases in non-small cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2012; 94(6): 810-4.
36. Zhu Chang-Qi, et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28, 29: 4417-24.
37. Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P., et al. DNA repair by ERCC1 in nonsmall cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2006; 355: 983-991.
38. Huang Z.L., Cao X., Luo R.Z., Chen Y.F., Zhu L.C. and Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncol Lett. 2016; 11: 299-305.
39. Li G., Cheng D. Meta-Analysis of ERCC1 Protein Expression and Platinum Chemosensitivity in Non-Small-Cell Lung Cancer. Evid Based Complement Alternat Med. 2020: 7376568.

40. Salazar Michelle C, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA oncology*. 2017; 3(5): 610-619.
41. Ramsden K., et al. Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage II Non-small Cell Lung Cancer: Evaluating the Impact of Dose Intensity and Time to Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(7): 394-400.
42. Szejniuk W.M., et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: The role of relative dose-intensity and treatment delay. *Cancer treatment and research communications*. 2021; 27: 100318.
43. Lim E., et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with respectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26: abs.7546.
44. Deng L., et al. Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Preoperative Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022; 17: S234.
45. Atay S.M., Amini M., Ding L., et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in pN-positive Clinical Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer After Neoadjuvant Therapy and Resection. *Ann Thorac Surg*. 2021; 112(1): 197-205.
46. Wu X., Huang S., He W., Song M. Emerging insights into mechanisms of trastuzumab resistance in HER2-positive cancers. *Int. Immunopharmacol*. 2023; 122: 110602.