

¹ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

³ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

НЕУДАЧИ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В 2021 ГОДУ

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}, Е.В. Артемьева¹, В.М. Моисеенко¹

2021 FAILURES IN DRUG THERAPY

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.

Е.В. Артемьева¹

Врач онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП(о).
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

E.V. Artemeva¹

Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

197758, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A.

V.M. Moiseyenko¹

Doctor of Medicine, Professor, Director Budgetary Health Institution «Saint-Petersburg clinical and practical center of specialized types of medical care (oncological)».

Развитие всех научных областей основывается на получении новых результатов. В то время, как большую популяризацию имеют положительные результаты исследований, демонстрирующих успех тех или иных подходов или препаратов, огромное значение для планомерного развития имеют и негативные результаты, остающиеся как правило за кадром общественного обсуждения. Данная работа посвящена обсуждения наиболее ярких неудач, представленных в прошлом году, которые, по мнению авторов, могут повлиять на дальнейшее развитие лекарственной терапии различных опухолей.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, иммунотерапия, молекулярные маркеры, таргетная терапия.

The development of all scientific problems is driven by new results of various research efforts. While positive data is usually widely disseminated, negative trials very often are not published at all. Still we think that the role of negative data in driving science forward is as important as is of positive trials. The aim of this review is to discuss the most important negative results showed during previous year.

Key words: malignant tumors, lung cancer, molecular markers, targeted therapy.

Несколько последних лет в развитии лекарственной терапии солидных опухолей характеризуются неперенными изменениями в рекомендациях многих опухолей, сформированных на основании предварительных данных позитивных исследований. Тем не менее, нельзя не обратить внимание на то, что многие коммерческие исследования нацелены на получение быстрых позитивных результатов, которые повысят доход компании от продажи конкретного препарата, а также стоимость акцией. В то же время, получение ответов на принципиальные для лечения пациентов вопросы довольно часто находится за рамками интересов крупных фармацевтических компаний. Любопытно напомнить читателю, что все чаще применяемая в настоящий момент методика «ускоренного» одобрения лекарственных препаратов (accelerated approval) была предложена в 1990 году для препаратов против ВИЧ\СПИДа [1]. При этом регистрация осуществлялась на основании суррогатных конечных точек, связь которых с клинически значимыми результатами была подтверждена. Для HIV подобным показателем является уровень CD4+ лимфоцитов, восстановление которого коррелирует с эффектом различных препаратов. К сожалению, в лекарственной терапии злокачественных опухолей подобный подход оправдывается далеко не всегда. Только в 2021 году были отозваны разрешения для 15 показаний, а подтверждающие исследования IV фазы оказались негативными для 10 препаратов. Среди них пембролизумаб и ниволюмаб во второй линии мелкоклеточного рака легкого, дурвалумаб и атезолизумаб при уротелиальной карциноме и другие. Все сказанное выше, требует повышенного внимания и тщательного анализа негативных результатов исследований не только с точки зрения предотвращения необоснованных расходов системы здравоохранения, но также и с целью минимизации риска неэффективного лечения в будущих клинических исследованиях.

Невысокая эффективность иммунотерапии в адьювантном режиме

На протяжении многих лет применение периперационной лекарственной терапии позволяет увеличить долю больных без рецидива болезни после хирургического радикального удаления и за счет этого увеличить число излеченных от рака пациентов [2]. Таким образом, целью адьювантной терапии является уничтожение так называемых микрометастазов или, говоря простым языком, отдельных опухолевых клеток или их кластеров, которые либо находятся в спящем состоянии, либо уже дали начало occultным метастазам, которые на момент хирургического лечения не визуализируются с помощью принятых в клинической практике методов. Для многих видов солидных опухолей доказана возможность повышения доли излеченных пациентов при применении после радикальной операции цитостатической, эндокрино-

терапии и, в меньшей степени, таргетных препаратов (исключение HER2 при раке молочной железы) [3–5]. Тем не менее, доля излеченных с помощью послеоперационной лекарственной терапии пациентов существенно различается. Так, для рака молочной железы эта доля составляет 25%, для колоректального рака около 15%, а, например, для рака легкого всего 7% [6, 7]. Очевидно, что подобные различия связаны во многом с эффективностью цитостатической терапии при соответствующих опухолях. Важно помнить, что применительно к полной иррадикации остаточных опухолевых клеток после хирургического лечения, то есть излечению с помощью адьювантной терапии нас интересует не все варианты ответов, которые наблюдаются в паллиативном режиме, а лишь часть полных регрессов, характеризующаяся полным патоморфологическим регрессом. За более чем 30 лет изучения адьювантной лекарственной терапии было изучено бесчисленное число вариантов воздействия, начиная от стандартных паллиативных режимов и заканчивая высокоинтенсивными, агрессивными подходами. На основании этих данных были сформулированы стандарты периперационной терапии, которые существенно различаются для разных видов солидных опухолей как по форме, так и по эффективности. Важно отметить, что большинство сценариев с применением известных классов лекарственных препаратов уже рассмотрены, а дальнейшее совершенствование адьювантной химиотерапии идет по пути выделения отдельных, небольших групп для которых не требуется проведение интенсивного или длительного лечения [8, 9].

Место таргетной терапии у больных после радикального излечения, в отличие от цитостатиков, всегда было менее определенным. В то время, как при раке молочной железы применение анти-HER2, при меланоме антиBRAF позволяло существенно изменить долю излеченных пациентов, в других ситуациях, например, при колоректальном раке или раке легкого подобных достижений не удастся продемонстрировать уже многие годы [10–12]. Сходное отношение высказывается некоторыми специалистами и в отношении внезапно вышедшей на арену всеобщего внимания в прошлом году возможности использования трех лет терапии осимергинибом после комплексного лечения НМРЛ с мутациями EGFR. Так, по мнению многих авторов возможность излечения с помощью EGFR ИТК будет продемонстрирована только после получения увеличения общей выживаемости при их адьювантном использовании [13, 14].

Начиная с 2020 года продолжается дискуссия о возможности повышения эффективности адьювантной эндокринотерапии у женщин больных раком молочной железы с экспрессией рецепторов эстрогенов. Надо сказать, что вскоре после демонстрации эффекта ингибиторов циклин-зависимых киназ при метастатическом раке молочной железы, для всех

зарегистрированных в мире ингибиторов с небольшим разрывом были инициированы исследования в адьювантном режиме. В 2020 году были представлены предварительные результаты для абемациклиба (исследование MonarchE) и палбоциклиба (исследование PALLAS), последнее было закрыто досрочно в связи с отсутствием клинической пользы в экспериментальной группе [15, 16]. Крайне любопытно то, что одно из исследований было признано негативным, в то время как второе позволило достичь статистической достоверности. Одним из возможных объяснений может быть преимущество абемациклиба в блокировании CDK 4/6, например, в отношении CDK 4 зависимых клеточных линий [17]. Тем не менее, в этом склоняются лишь небольшое число исследователей, соответственно подобным различиям должны быть другие объяснения. И первое из них, к сожалению, заключается в отсутствие резко выраженного эффекта от дополнения терапии новым классом препаратов. Действительно в обоих исследованиях роль ингибиторов циклин-зависимых киназ сводилась к снижению относительного риска рецидива болезни, например в исследовании Penelope B, на 27%, что реализовывалось в увеличении безсобытийной выживаемости на 4,3% [18]. Второй неудачной особенностью раннего использования, в частности, палбоциклиба явилось то, что через 4 года наблюдения эффекта одного года дополнительного лечения практически исчезал [19]. Существенным различием между двумя, обсужденными выше исследованиями, является частота прекращения терапии исследуемым препаратом. Так, в исследовании PALLAS она составила 27%. Для сравнения, аналогичный показатель в исследовании Monarch E был равен 17%. Применение более мягких правил коррекции дозы на фоне гематологической токсичности, примененных в исследовании Penelope B, позволило снизить эту частоту до приемлемых 4%, что возможно и привело к снижению риска рецидива болезни в течение 2-х лет на 4,3% относительно контрольной группы. Все эти наблюдения во многом подтверждают невысокую эффективность таргетных препаратов, противоопухолевое действие которых реализуется, во-первых, как правило на фоне их приема, а во-вторых, заключается в цитостатическом действии на опухолевые клетки, что не должно приводить к иррадикации микрометастазов и излечению пациента.

С учетом всего сказанного выше, большие надежды возлагались на применение ингибиторов контрольных точек у пациентов после радикального лечения [20]. Крайне позитивные результаты на настоящий момент получены при использовании ингибитора CTLA-4 ипилимумаба, и ингибиторов PD-1 в адьювантном режиме при злокачественной меланоме кожи [21]. Безусловным аргументом в пользу предполагаемой возможности реактивации иммунной системы и уничтожения микрометастазов является минимальный объем опухолевой массы, который

может оставаться у некоторых пациентов после радикального лечения. В этой связи, исследования адьювантной иммунотерапии были инициированы при многих видах солидных опухолей.

В прошлом году были представлены результаты одного из первых исследований монотерапии PD-L1 ингибитором при умеренно чувствительных к иммунотерапии опухолях – при немелкоклеточном раке легкого. В рамках исследования IMPower 010 больные с локализованным заболеванием от IB до операбельной IIIA стадии получали после окончания стандартного лечения монотерапию атезолизумабом в течение года [22]. Исследование характеризовалось довольно сложным дизайном и статистической гипотезой, позволяющей оценивать преимущество в последовательных группах с все более и более широким охватом пациентов. Так, первой целью является получения достоверного преимущества у больных с PD-L1 позитивными опухолями II–IIIA стадий. При достижении этой цели проводится оценка уже у всех включенных пациентов с II–IIIA стадией независимо от статуса PD-L1. И наконец, в случае позитивного достоверного увеличения у больных с Ib–IIIA стадией. Лишь после этого в рамках исследования планируется оценить влияние иммунотерапии на общую продолжительность жизни. В прошлом году были представлены первые результаты этого исследования – так были достигнуты первые две из четырех поставленных задач. Несмотря на общую позитивность этой части исследования и несомненную значимость этих результатов, на основании которых у PD-L1 позитивных пациентов данный режим получил ускоренное одобрение FDA, для онкологии в целом их можно считать скорее неудачей. Так, наблюдалось относительно скромное снижение риска прогрессирования на 34% для PD-L1 позитивных пациентов, которое еще больше снижалось при включении более широкой и менее чувствительной к иммунотерапии группы пациентов с негативной экспрессией PD-L1. Похожая картина наблюдается и в другом исследовании, на этот раз ингибитора PD-1 пембролизумаба (исследование KEYNOTE-522), где периоперационное применение этого препарата у больных с трипл-негативным раком молочной железы не позволило значимо увеличить долю излеченных пациентов, а лишь повысила долю больных с полным патоморфологическим регрессом с 13,6 до 21,8 ($p < 0,001$) [23].

Наряду с относительным неуспехом иммунотерапии в адьювантном режиме, текущую ситуацию в области применения этого вида терапии в паллиативном режиме можно охарактеризовать, как фазу отрезвления. Вслед за резким расширением числа локализаций, при которых могут применяться ингибиторы PD-L1 на основании предварительных результатов постепенно начинают появляться сведения об отсутствии клинической пользы их применения. Первой подобной ласточкой можно считать трипл-

негативный рак молочной железы, при котором на основании результатов исследования Impassion130 атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом был зарегистрирован в 2017 году для применения у PD-L1 позитивных пациентов [24]. В этом исследовании было показано увеличение времени до прогрессирования, различий в общей продолжительности жизни для всех пациентов выявлено не было, однако у PD-L1 позитивных пациентов этот показатель был выше на 7,5 месяцев [25]. Для подтверждения этих результатов было инициировано исследование Impassion 131 в котором иммунопрепарат комбинировался со стандартным паклитакселом [26]. В прошлом года были представлены первые результаты этой работы, в которой, неожиданно для всех, не удалось продемонстрировать преимущество во времени до прогрессирования при использовании комбинации с атезолизумабом у PD-L1 позитивных пациентов. Кроме того, не подтвердился сигнал, полученных в Impassion 130 об увеличении общей продолжительности жизни у выделенной на основании наличия PD-L1 группы. Сравнительный анализ двух исследований, проведенный авторами, показал отсутствие принципиальных различий в основных прогностических характеристиках между группами, включенными в два исследования. Любопытно, что на фоне крайне сходного времени до прогрессирования в стандартных группах паклитаксела и наб-паклитаксела 5,0 и 5,7 месяцев, на фоне 39% событий в исследовании IMPassion 131 наблюдается существенно различная общая продолжительность жизни – 28,3 против 17,9 месяцев, что требует дополнительных объяснений, которые, возможно, будут получены в рамках трансляционных исследований. На основании отсутствия выявленного ранее преимущества при дополнении терапии атезолизумабом компания производитель отозвала регистрацию. Данный пример позволяет нам говорить о том, что этап открытия широких ниш для частых опухолей для применения текущего поколения ингибиторов контрольных точек, по-видимому, можно считать подходящим к концу. Очевидно, что для получения клинически значимой пользы от комбинирования с иммунотерапией требуется определение маркеров чувствительности.

К сожалению, в отношении определения маркеров чувствительности к ингибиторам контрольных точек прервалось движение одного из ключевых с точки зрения биологии процесса биомаркера – мутационной нагрузки [27]. В прошлом году были представлены результаты когорты С крупного исследования BFAST. В рамках этой когорты больных с мутационной нагрузкой (ТМВ) ≥ 10 (приблизительно равно 9,1 мутация на мегабазу), оцененной с помощью исследования циркулирующей опухолевой ДНК. Больные с необходимым для включения количеством мутаций рандомизировались в соотношении один к одному в группу монотерапии атезолизумабом и группу плати-

носодержащей химиотерапии. Основной целью работы было сравнение времени до прогрессирования опухоли в группе с еще более высоким уровнем ТМВ ≥ 16 . Представленные результаты продемонстрировали отсутствие различий между группами, как во времени до прогрессирования (4,5 против 4,3 месяца; HR 0,77 (0,59, 1,00); $p = 0,053$), так и в отношении общей продолжительности жизни больных (13,3 против 10,3 месяцев; HR 0,87 (0,64, 1,17), $p=0,35$). Отсутствие связи уровня мутационной нагрузки и длительности отдаленных показателей выживаемости в данном исследовании, является заключительным аккордом волны крупных исследований, инициированных на фоне энтузиазма в отношении широкого применения иммунотерапии. Так, до настоящего момента остается открытым вопрос о применении мутационной нагрузки, как пан-опухолевого маркера.

Кроме некоторого снижения энтузиазма в отношении расширения показаний для первых ингибиторов контрольных точек, блокирующих PD-1 и PD-L1, а также CTLA4, некоторая стагнация наблюдается и в отношении комбинированного применения нескольких препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия. Так, никаких «чудесных» результатов не было получено для комбинации ипилимумаба и ниволюмаба при разных нозологиях, включая меланому, рак почки, мезотелиому, MSI-h ассоциированные опухоли [28–30]. Отмечая некоторое увеличение эффективности, для всех этих опухолей результаты сравнимы с монотерапией PD-1 ингибиторами, что оставляет открытым вопрос использования более токсичной и, несомненно, более дорогой комбинации. В прошлом году на суд общественности были представлены новые результаты позитивного исследования POSEIDON другого ингибитора CTLA4 – тремелимумаба [Johnson ML, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for mNSCLC: Results from the Phase 3 POSEIDON Study. WCLC 2021]. В рамках этой работы было продемонстрировано увеличение ВВП с 4,8 до 6,2 месяцев (HR 0,72 (0,60–0,86), $p=0,0031$) и ОВ с 11,7 до 14,0 месяцев (HR 0,77 (0,65–0,92), $p=0,00304$) на фоне тройной комбинации других высокоэффективных мишеней для манипуляции с иммунологическим ответом. С одной стороны нельзя не признать того факта, что и это исследование, и, проведенные ранее, CHECKMATE 227 и CHECKMATE 9LA являются позитивными исследованиями, которые демонстрируют то, что терапия комбинацией PD-1/PD-L1 и CTLA4 лучше с точки зрения отдаленных результатов, чем цитостатическая терапия, с другой же стороны, к сожалению, демонстрируют то, что двойная терапия позволяет достичь лишь инкрементальных улучшений и, по-видимому, не является так необходимым нам прорывом.

Несмотря на успешное шествие по миру препаратов с направленным механизмом действия, успех этих препаратов далек от ста процентов, в связи с

чем, никто не застрахован крайне болезненных и дорогостоящих разочарований. Так, лечение рецидивов мелкоклеточного рака легкого по-прежнему остается крайне сложной проблемой с отсутствием значимых улучшений в течение последних 20–30 лет [31]. В этой области крайне большие надежды на протяжении последних нескольких лет возлагались на направленную доставку высокотоксичных цитостатиков, введение которых внутривенно невозможно по соображениям токсичности. DLL3 – лиганд атипичного рецептора семейства Notch экспрессирующийся на 80% клеток, составляющих мелкоклеточные опухоли, может быть использован в качестве мишени для поиска опухолевых клеток, в то время как прикрепленный к нему пиролобензодиазепин отделяется внутриклеточно и может реализовывать алкилирующее действие [32–33]. Ровалпитузумаб был изучен в исследовании TANOЕ, в которое были включены более 450 пациентов с мелкоклеточным раком легкого и прогрессированием болезни после первой линии платиносодержащей химиотерапии. При первом анализе результатов были получены неутешительные результаты, продемонстрировавшие более низкую продолжительность жизни в группе таргетного препарата относительно

топотекана (6,3 против 8,6 месяца). В равной мере хуже в экспериментальной группе оказались и другие показатели эффективности – время до прогрессирования болезни и частота объективных ответов.

Таким образом, на настоящий момент можно констатировать, снижение волны и скорости развития иммунотерапии при солидных опухолях, что связано с окончанием масштабной волны исследований первого поколения этих препаратов в различных клинических ситуациях. С высокой вероятностью дальнейшее развитие будет определяться успехом в поиске предиктивных биомаркеров, а также открытию новых комбинаторных партнеров для манипуляции с иммунной системой. В равной степени, можно сказать и о стагнации в таргетной терапии, которая, вне всякого сомнения, занимая свою нишу в лечении многих новообразований, практически наверняка не сможет в ближайшее время значимо расширить границы применения. Все сказанное выше, подчеркивает необходимость решения фундаментальных вопросов в онкологии, которые в значительно меньшей степени имеют значение для исследований, спонсируемых крупными фармацевтическими компаниями [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ballreich J., Benmet C., Moore T.J., Alexander G.C. Medicare Expenditures of Atezolizumab for a Withdrawn Accelerated Approved Indication // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 11. – P. 1720–1721.
2. Ringborg U. Adjuvant chemotherapy. A discussion of some basic principles // Acta Oncol. – 1991. – Vol. 30, № 2. – P. 251–3.
3. Ponde N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer // Nat Rev Clin Oncol. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 27–44.
4. Chafit J.E., Rimmer A., Weder W., Azzoli C.G., Kris M.G., Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer // Nat Rev Clin Oncol. – 2021. – Vol. 18, № 9. – P. 547–557.
5. McCleary N.J., Benson A.B., 3rd, Dienstmann R. Personalizing Adjuvant Therapy for Stage II/III Colorectal Cancer // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2017. – Vol. 37. – P. 232–245.
6. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V., Douillard J.Y., Shepherd F.A., Stephens R.J., Dunant A., Torri V., Rosell R., Seymour L., Spiro S.G., Rolland E., Fossati R., Aubert D., Ding K., Waller D., Le Chevalier T., Group L.C. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 21. – P. 3552–9.
7. Andre T., de Gramont A., Vernerey D., Chibaudel B., Bonnetain F., Tijeras-Raballand A., Scirva A., Hickish T., Tabernero J., Van Laethem J.L., Banzi M., Maartense E., Shmueli E., Carlsson G.U., Scheithauer W., Papamichael D., Moebler M., Landolfi S., Demetter P., Colote S., Tournigand C., Louvet C., Duval A., Flejou J.F., de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 35. – P. 4176–87.
8. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Парожонная А.А., Семиглазова Т.Ю., Степина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
9. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
10. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandala M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D., Lesimple T., Plummer R., Ji R., Zhang P., Moorerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R., Kirkwood J.M. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1813–1823.

11. Cheng H., Li X.J., Wang X.J., Chen Z.W., Wang R.Q., Zhong H.C., Wu T.C., Cao Q.D. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2019. – Vol. 137. – P. 7–13.
12. Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E., O'Brien M.E., Spigel D.R., Crino L., Tsai C.M., Kim J.H., Cho E.K., Hoffman P.C., Orlov S.V., Serwatowski P., Wang J., Foley M.A., Horan J.D., Shepherd F.A. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33, № 34. – P. 4007–14.
13. Kulkarni A.A., Naqash A.R., Puri S., Dienstmann R. Is It Time to Implement Adjuvant Targeted Therapy in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer? // *JCO Precis Oncol*. – 2021. – T. 5.
14. Planchard D. Adjuvant Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383, № 18. – P. 1780–1782.
15. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S., Martin M., Burstein H.J., Greil R., Fox P., Wolff A.C., Chan A., Winer E.P., Pfeiler G., Miller K.D., Colleoni M., Suga J.M., Rubovsky G., Bliss J.M., Mayer I.A., Singer C.F., Nowecki Z., Habn O., Thomson J., Wolmark N., Amillano K., Rugo H.S., Steger G.G., Hernando Fernandez de Aranguiz B., Haddad T.C., Perello A., Bellet M., Fobler H., Metzger Filbo O., Jallitsch-Halper A., Solomon K., Schurmans C., Theall K.P., Lu D.R., Tenner K., Fesl C., DeMichele A., Mayer E.L., groups P., investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSCG-42/AFT-05/BIG-14-03) // *J Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 282–293.
16. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M., Zhang Q.Y., Martinez Rodriguez J.L., Campone M., Hamilton E., Sohn J., Guarneri V., Okada M., Boyle F., Neven P., Cortes J., Huober J., Wardley A., Tolanev S.M., Cicin I., Smith I.C., Frenzel M., Headley D., Wei R., San Antonio B., Hulstijn M., Cox J., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Monarch E.C.M., Investigators. 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, № 34. – P. 3987–3998.
17. Torres-Guzman R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J., McNulty A. M., Gong X., Boehnke K., Du J., de Dios A., Beckmann R.P., Buchanan S., Lallena M.J. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 41. – P. 69493–69507.
18. Loibl S., Marme F., Martin M., Untch M., Bonnefoi H., Kim S.B., Bear H., McCarthy N., Mele Olive M., Gelmon K., Garcia-Saenz J., Kelly C.M., Reimer T., Toi M., Rugo H.S., Denkert C., Gnant M., Makris A., Koehler M., Huang-Bartelett C., Lechuga Frean M.J., Colleoni M., Werutsky G., Seiler S., Burchardi N., Nekljudova V., von Minckwitz G. 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.
19. Mayer E.L., Dueck A.C., Martin M., Rubovszky G., Burstein H.J., Bellet-Ezquerria M., Miller K.D., Zdenkowskij N., Winer E.P., Pfeiler G., Goetz M., Ruiz-Borrego M., Anderson D., Nowecki Z., Loibl S., Moulder S., Ring A., Fitzal F., Traina T., Chan A., Rugo H.S., Lemieux J., Henao F., Lyss A., Antolin Novoa S., Wolff A.C., Vetter M., Egle D., Morris P.G., Mamounas E.P., Gil-Gil M.J., Prat A., Fobler H., Metzger Filbo O., Schwarz M., DuFrane C., Fumagalli D., Theall K.P., Lu D.R., Bartlett C.H., Koehler M., Fesl C., DeMichele A., Gnant M. 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, № 2. – P. 212–222.
20. Bai R., Li L., Chen X., Chen N., Song W., Cui J. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy: Opening New Horizons for Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer // *Front Oncol*. – 2020. – T. 10. – C. 575472.
21. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D., Cowey C.L., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Hogg D., Hill A., Marquez-Rodas I., Haanen J., Guidoboni M., Maio M., Schoffski P., Carlino M.S., Lebbe C., McArthur G., Ascierto P.A., Daniels G.A., Long G.V., Bastholt L., Rizzo J.I., Balogh A., Moshyk A., Hodi F.S., Wolchok J.D. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1535–1546.
22. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csozsi T., Vynnychenko I., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Voong D., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Bennett E., Giltitz B., Wakelee H., Investigators I.M. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10308. – P. 1344–1357.
23. Schmid P., Cortes J., Dent R., Pusztai L., McArthur H., Kummel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Untch M., Fasching P.A., Cardoso F., Ding Y., Tryfonidis K., Aktan G., Karantzis V., O'Shaughnessy J. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab+ chemotherapy vs. placebo+ chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32, № 9. – P. 1198–1200.
24. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Diéras V., Iwata H., Loi S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Winer E.P., Patel S., Henschel V., Swat A., Kaul M., Molinero L., Patel S., Chui S.Y., Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32, № 8. – P. 983–993.
25. Emens L.A., Molinero L., Loi S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Dieras V., Iwata H., Barrios C.H., Nechaeva M., Nguyen-Duc A., Chui S.Y., Husain A., Winer E.P., Adams S., Schmid P. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study // *J Natl Cancer Inst*. – 2021. – Vol. 113, № 8. – P. 1005–1016.

26. Miles D., Gligorov J., Andre F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C., Xu B., Wardley A., Kaen D., Andrade L., Semiglazov V., Reinisch M., Patel S., Patre M., Morales L., Patel S. L., Kaul M., Barata T., O'Shaughnessy J., investigators I.M. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer // *Ann Oncol.* – 2021. – Vol. 32, № 8. – P. 994–1004.
27. Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? // *Clin Cancer Res.* – 2021. – T. 27, № 5. – C. 1236–1241.
28. Baas P., Scherpereel A., Nowak A.K., Fujimoto N., Peters S., Tsao A.S., Mansfield A.S., Popat S., Jaban T., Antonia S., Oulkbouir Y., Bautista Y., Cornelissen R., Greillier L., Grossi F., Kowalski D., Rodriguez-Cid J., Aanur P., Oukessou A., Baudalet C., Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10272. – P. 375–386.
29. Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., Wong K.Y.M., Hendlisch A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Luppi G., Cardin D.B., Dragovich T., Shab U., Abdullaev S., Gricar J., Ledeine J.M., Overman M.J., Lonardi S. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 161–170.
30. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Aren Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthelemy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B., CheckMate I. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.
31. Armstrong D.K., Spriggs D., Levin J., Poulin R., Lane S. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis // *Oncologist.* – 2005. – Vol. 10, № 9. – P. 686–94.
32. Blackhall F., Jao K., Greillier L., Cho B.C., Penkov K., Reguart N., Majem M., Nackaerts K., Syrigos K., Hansen K., Schuette W., Cetnar J., Cappuzzo F., Okamoto I., Erman M., Langer S.W., Kato T., Groen H., Sun Z., Luo Y., Tamwani P., Caffrey L., Komarnitsky P., Reinmuth N. Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study // *J Thorac Oncol.* – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. 1547–1558.
33. Saunders L.R., Bankovich A.J., Anderson W.C., Aujay M.A., Bheddab S., Black K., Desai R., Escarpe P.A., Hampl J., Laysang A., Liu D., Lopez-Molina J., Milton M., Park A., Pysz M.A., Shao H., Slingerland B., Torgov M., Williams S.A., Foord O., Howard P., Jassem J., Badzio A., Czapiewski P., Harpole D.H., Dowlati A., Massion P.P., Travis W.D., Pietanza M.C., Poirier J.T., Rudin C.M., Stull R.A., Dylla S.J. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo // *Sci Transl Med.* – 2015. – Vol. 7, № 302. – P. 302ra136.
34. Haslam A., Lythgoe M.P., Greenstreet Akman E., Prasad V. Characteristics of Cost-effectiveness Studies for Oncology Drugs Approved in the United States From 2015-2020 // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, № 11. – P. e2135123.

References

1. Ballreich J., Bennet C., Moore T.J., Alexander G.C. Medicare Expenditures of Atezolizumab for a Withdrawn Accelerated Approved Indication. *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1720-1.
2. Ringborg U. Adjuvant chemotherapy. A discussion of some basic principles. *Acta Oncol.* 1991; 30(2): 251-3.
3. Ponde N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(1): 27-44.
4. Chafit J.E., Rimmer A., Weder W., Azzoli C.G., Kris M.G., Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(9): 547-57.
5. McCleary N.J., Benson A.B., 3rd, Dienstmann R. Personalizing Adjuvant Therapy for Stage II/III Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37: 232-45.
6. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V., Douillard J.Y., Shepherd F.A., Stephens R.J., et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552-9.
7. Andre T., de Gramont A., Vernerey D., Chibaudel B., Bonnetain F., Tijeras-Raballand A., et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35): 4176-87.
8. [Tjuliandin S.A., Zbukova L.G., Koroleva I.A., Parakonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., et al. Practical guidelines on the treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO #3s2, 2021 (vol 11) (in Russ)].
9. [Fedianin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A., et al. Practical guidelines on the treatment of colorectal cancer. Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO #3s2, 2021 (vol 11) (in Russ)].
10. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalia M., Chiarion-Sileni V., et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1813-23.
11. Cheng H., Li X.J., Wang X.J., Chen Z.W., Wang R.Q., Zhong H.C., et al. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019; 137: 7-13.

12. Kelly K., Altorki N.K., Eberhardt W.E., O'Brien M.E., Spigel D.R., Crino L., et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4007-14.
13. Kulkarni A.A., Naqash A.R., Puri S., Dienstmann R. Is It Time to Implement Adjuvant Targeted Therapy in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer? *JCO Precis Oncol.* 2021;5.
14. Planchard D. Adjuvant Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1780-2.
15. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S., Martin M., Burstein H.J., Greil R., et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022; 40(3): 282-93.
16. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M., 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(34): 3987-98.
17. Torres-Guzman R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J., et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(41): 69493-507.
18. Loibl S., Marme F., Martin M., Untch M., Bonnefoi H., Kim S.B., 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): 1518-30.
19. Mayer E.L., Dueck A.C., Martin M., Rubovszky G., Burstein H.J., Bellet-Ezquerria 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(2): 212-22.
20. Bai R., Li L., Chen X., Chen N., Song W., Cui J. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy: Opening New Horizons for Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 575472.
21. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D., et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535-46.
22. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csomai T., Vynnychenko I., Goloborodko O., et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10308): 1344-57.
23. Schmid P., Cortes J., Dent R., Pusztai L., McArthur H., Kimmell S., et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Annals of Oncology.* 2021; 32(9): 1198-200.
24. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Diéras V., Iwata H., Loi S., et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of Oncology.* 2021; 32(8): 983-93.
25. Emens L.A., Molinero L., Loi S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Diéras V., et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(8): 1005-16.
26. Miles D., Gligorov J., Andre F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C., et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 994-1004.
27. Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clin Cancer Res.* 2021; 27(5): 1236-41.
28. Baas P., Scherpereel A., Nowak A.K., Fujimoto N., Peters S., Tsao A.S., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10272): 375-86.
29. Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., Wong K.Y.M., Hendlisz A., Aglietta M., et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(2): 161-70.
30. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Aren Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277-90.
31. Armstrong D.K., Spriggs D., Levin J., Poulin R., Lane S. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist.* 2005; 10(9): 686-94.
32. Blackhall F., Jao K., Greillier L., Cho B.C., Penkov K., Reguart N., et al. Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(9): 1547-58.
33. Saunders L.R., Bankovich A.J., Anderson W.C., Aujay M.A., Bbeddab S., Black K., et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med.* 2015; 7(302): 302ra136.
34. Haslam A., Lythgoe M.P., Greenstreet Akman E., Prasad V. Characteristics of Cost-effectiveness Studies for Oncology Drugs Approved in the United States From 2015-2020. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(11): e2135123.