

## ИСТОРИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

И.А. Герк

### THE HISTORY OF TARGETED THERAPY

*И.А. Герк*

*Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ  
«СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.*

*I.A. Gerik*

*Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy № 2, St. Petersburg, «St. Petersburg  
Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)  
named after N.P. Napalkov» (St. Petersburg, Russia),  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.*

В данной статье будут подробно рассмотрены предпосылки к появлению и развитию таргетной терапии в целом, а также различных групп препаратов в частности – от появления первых моноклональных антител и тирозинкиназных ингибиторов до возникновения конъюгированных антител. Также будут представлены данные об эффективности современных таргетных препаратов и дана оценка их потенциальному вкладу в лечение онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** таргетная терапия.

This article will consider in detail the prerequisites for the emergence and development of targeted therapy in general, as well as various groups of drugs in particular. From the appearance of the first monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors to the emergence of conjugated antibodies. Data on the effectiveness of modern targeted drugs will also be presented and an assessment of their potential contribution to the treatment of oncological diseases will be given.

**Key words:** targeted therapy.

### Введение

Таргетная терапия – относительно новый метод лечения в современной онкологии. С момента появления первых препаратов, направленных против конкретных «мишеней», в клинической практике прошло не более трех десятилетий. Тем не менее, мы уже не можем себе представить лечение многих онкологических заболеваний без применения этих лекарств и понятие «прецизионная терапия» теперь не просто модный термин, а рутина врача-химиотерапевта.

Перед тем, как начать рассказ об истории противоопухолевых таргетных препаратов, необходимо упомянуть о предпосылках к развитию этого направления онкологии. Концепция «мишени» или «волшебной пули» была заимствована онкологами у Пауля Эрлиха. Немецкий ученый вдохновился идеей молекулярной специфичности, когда изучал, как окрашиваются ткани животных при применении различных текстильных красителей. Он заметил, что окрашиваются только определенные части клетки, заполняя одни структуры и не затрагивая остальные. Эта избирательность привела его к мысли,

что в клетках существуют определенные «замки», к которым можно подобрать «ключи», тем самым воздействуя на непосредственную причину болезни, а не на ее симптомы. Применяя этот подход, ему удалось сделать множество открытий в химии, иммунологии и медицине – в частности, разработать «препарат 606» против возбудителя сифилиса. Однако изучая опухолевые клетки, Эрлих отмечал, что они, в отличие от бактерий, слишком похожи на нормальные клетки организма, поэтому подобрать «ключ» к ним, не навредив при этом организму в целом, невозможно.

Для того, чтобы подбирать «ключи» к опухолевым клеткам, следовало в первую очередь подробно изучить биологию рака. Несмотря на появление химиотерапии в 1940-х гг. и на первые ее успехи в лечении злокачественных новообразований (таких как детские лейкозы, лимфомы, герминогенные опухоли), дальнейшее развитие клинической онкологии тормозило отсутствие четкого понимания биологии опухолей. До 1970-х гг. преобладала вирусная теория канцерогенеза, основанная на открытии американского патолога Пейтона Рауса. Он обнаружил, что при перевивании бесклеточной жидкости, полученной из веретенчатой саркомы кур другим птицам, у них развивается такая же опухоль. Основная роль в данной концепции отводилась вирусу, который впоследствии назвали вирусом саркомы Рауса. Американские вирусологи Майкл Бишоп и Гарольд Вармус выделили из вируса саркомы Рауса ген, который отвечал за образование опухолей – его назвали *src* (сокращение от *sarcoma*), – и обнаружили, что он представляет собой не истинно вирусный ген, а ген, который вирус приобрел во время репликации в клетке-хозяине и впоследствии унес с собой [1]. Ген *src* обнаружили в нормальных клетках различных видов животных и человека, где он кодировал белок, выполняющий функцию киназы. Вирусный же белок *src* был гиперактивной киназой, которая приводила к безостановочной клеточной пролиферации и образованию опухоли. Данная находка позволила ученым из Калифорнии в 1976 г. создать новую теорию канцерогенеза: мутации, вызываемые внешними факторами, влекут за собой образование рака не потому, что внедряют в клетку чужеродные гены, а потому, что активируют внутренние эндогенные протоонкогены. Другим важным открытием стало описание американским генетиком Альфредом Кнудсоном теории двойного удара при ретинобластоме [2]. Эта теория заключается в том, что для развития опухоли в гене должно произойти две мутации – по одной на каждой хромосоме. При этом если ген выполняет роль протоонкогена, то достаточно одного события, а если гена-онкосупрессора, то двух. За последующее десятилетие в злокачественных опухолях человека было открыто множество протоонкогенов (*ras*, *myc*, *neu*, *ret*, *akt*) и онкосупрессоров (*Rb*, *p53*, *VHL*). Однако одно дело – найти «мишень», и совсем другое – придумать препарат, который будет воздействовать на нее.

## Первые таргетные препараты

Одним из первых в поле зрения специалистов, изучающих опухоли, попал ген, который назвали *HER2/neu*. Впервые он был выделен из крысиной нейробластомы в бостонской лаборатории Роберта Вайнберга в 1982 г. Ученый-онколог назвал ген *neu* в честь типа рака, из которого этот ген был получен [3]. Специфика *neu* заключалась в том, что он кодировал белок, находящийся на поверхности опухолевых клеток, в отличие от многих других онкогенов, открытых тогда же – они кодировали белки, работающие внутри клетки. Однако в лаборатории Вайнберга изучалось в то время так много других онкогенов, что ученый не смог осознать перспективу воздействия на эту мишень. В 1984 г. сразу несколько независимых исследовательских коллективов обнаружило человеческий гомолог гена *neu* [4, 5]. Они назвали его *Her2* за сходство белка, который он кодирует, с недавно обнаруженным эпидермальным фактором роста, больше известным как *EGFR*. На этот раз открытие было сделано не просто в академической лаборатории, а в кампусе фармацевтической компании Genentech в Сан-Франциско под руководством немецкого ученого Акселя Ульриха. Фармкомпания искала новые мишени для разработки перспективных препаратов, но в случае с мишенью *Her2* была одна нестыковка: еще требовалось найти рак, при котором этот ген гиперактивен. На помощь ученым пришел онколог из Калифорнийского университета Дэнис Слэмон. Изучая архивные блоки из различных типов опухолей, Слэмон заметил, что примерно в четверти опухолей молочной железы ген *Her2* был амплифицирован, то есть многократно повторялся в ДНК. Это приводило к тому, что на поверхности таких клеток было не 20 000 рецепторов, как на нормальных клетках, а до 2 000 000: отмечалась так называемая гиперэкспрессия, которая и приводила опухолевые клетки к неконтрольному росту и делению. Другой особенностью опухолей с амплификацией *Her2* было то, что они оказались гораздо более агрессивными по сравнению с *Her2*-отрицательными [6]. Теперь оставалось разработать препарат, который будет воздействовать на эту мишень – связываться с белком *Her2* на поверхности клетки и инактивировать его. Лекарство, способное справиться с этой задачей, – моноклональное антитело, то есть соединение, представляющее собой сложный белок, похожий на те, что обычно вырабатывает иммунная система организма для связи со специфическими мишенями на бактериях и вирусах, чтобы потом их уничтожить. В 1975 г. иммунологи из Кембриджа Джордж Келер и Сезар Мильштейн изобрели способ производить в больших количествах антитела при помощи гибридной иммунной клетки, полученной при слиянии мышинных В-лимфоцитов и человеческой клетки злокачественной миеломы [7]. Владея этой технологией,

иммунологи из Genentech создали в 1988 г. мышинные антитела, связывающие белок *Her2*, а Дэнис Слэмон продемонстрировал в эксперименте на культуре клеток и на мышах с опухолями, что препарат крайне эффективен. Проблема была в том, что иммунная система человека воспринимала мышинные антитела как чужеродные белки и могла запустить мощный ответ на этот препарат. Чтобы обойти эту проблему, ученые из Genentech Поль Картер и Майкл Шепард взяли часть мышинного антитела, которая должна связываться с *Her2*, и пересадили ее на человеческое антитело, создав тем самым гуманизованное антитело [8]. Это соединение получило новое название Трастузумаб. Казалось бы, все сложилось идеально: есть мишень, есть болезнь и лекарство против него. Но в конце 1980-х гг. компания Genentech после череды неудачных клинических испытаний других противораковых препаратов решила прекратить финансирование всех исследований, связанных с онкологическими заболеваниями, посчитав их бесперспективными и убыточными. Лишь небольшая группа ученых (и среди них Дэнис Слэмон), проявив энтузиазм и упорство, убедили компанию продолжать дальнейшее развитие программы. В 1992 г. начались первые клинические испытания Трастузумаба, которые сразу показали высокую эффективность препарата. Слухи о проводимых исследованиях быстро распространялись среди пациенток с агрессивной формой рака молочной железы, поэтому некоторые из них стали организовывать активистские движения, требуя у Genentech предоставить доступ к эффективному лечению для всех нуждающихся. В результате в 1995 г. впервые в истории онкологии была создана программа расширенного доступа к препарату, который еще не получил официального одобрения FDA (Food and Drug Administration; Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США). В том же году компания начала проводить исследование III фазы. Пациентки были рандомизированы в две группы: одни получали стандартную химиотерапию, другие – химиотерапию с добавлением Трастузумаба. В процессе лечения исследователи стали замечать, что у части пациенток, получающих Трастузумаб, развивается выраженная сердечная недостаточность. Наиболее часто (в 27%) она развивалась у пациенток, получавших антрациклины и Трастузумаб. Это могло поставить под угрозу все исследование, поскольку ранее подобное нежелательное явление не было обнаружено, и ставило под вопрос безопасность препарата. Однако оказалось, что если комбинировать Трастузумаб с другим типом химиотерапии – таксанами, – то сердечная недостаточность развивается намного реже. В мае 1998 г. на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии Дэнис Слэмон представил результаты исследования, и они произвели фурор: добавление Трастузумаба к химиотерапии

ассоциировалось с более длительным временем до прогрессирования заболевания (медиана 7,4 против 4,6 месяцев;  $P < 0,001$ ), более высокой частотой объективного ответа (50% против 32%,  $P < 0,001$ ), более длительной выживаемостью (медиана выживаемости 25,1 против 20,3 месяца;  $P = 0,046$ ) и снижением риска смерти на 20% [9]. И вот, в сентябре 1998 г. Трастузумаб, пройдя долгий путь от открытия онкогена до появления эффективного препарата, был одобрен для применения у пациенток с *Her2*-положительным метастатическим раком молочной железы.

Трастузумаб был первым моноклональным антителом, протестированным в клинических исследованиях (в 1992 г.), но отнюдь не первым зарегистрированным. В этом отношении его опередил другой препарат, который был одобрен FDA уже в ноябре 1997 г. – Ритуксимаб. Он был создан компанией IDEC Pharmaceuticals под руководством ученого и онколога из Стэнфорда Рональда Леви. Первоначальной идеей Леви было создание уникального антитела для каждого пациента против антигенов, вырабатываемых клетками лимфомы. В 1981 г. он впервые успешно пролечил пациента с В-клеточной лимфомой при помощи созданного в его лаборатории моноклонального антитела [10]. Чтобы не создавать отдельный препарат для каждого пациента, требовалось найти более распространенную мишень. Такой мишенью стал антиген, который назвали CD20 – это белок, который экспрессируется более чем в 90% случаев В-клеточных лимфом, он не характерен для зрелых плазмочитов, не циркулирует в виде свободного соединения, не погружается внутрь клетки и не отделяется с ее поверхности [11, 12]. В лаборатории IDEC Pharmaceuticals совместили человеческое антитело против CD20, получив тем самым химерное антитело к рецептору CD20, изначально названное IDEC-C2B8. Первые клинические исследования были проведены в 1994 г., показав безопасность и эффективность, и уже после исследования I/II фазы, результаты которого были представлены в 1997 г., препарат был одобрен для применения у пациентов с рецидивом индолентной лимфомы.

Еще одним классическим примером таргетного препарата является тирозинкиназный ингибитор Иматиниб. От рассмотренных выше препаратов его отличает то, что он действует не на внеклеточный белок-рецептор, а проникает внутрь клетки и связывается там с патологически измененной киназой. Ученые из Базельской команды фармацевтической компании Ciba-Geigy Алекс Маттер и Ник Лайдон испытывали миллионы молекул в поисках той, которая бы была безопасна и достаточно специфична, чтобы связываться с известными на тот момент онкогенами, не затрагивая другие киназы. Одним из таких соединений было вещество, способное блокировать киназу *Vcr-abl*.

Откуда впервые стало известно об этом онкогене? Сначала патологи из Филадельфии Питер Ноуэлл и Дэвид Хангерфорд во время изучения хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) обнаружили, что в клетках этого типа лейкоза у одной хромосомы из 22-й пары всегда не хватает головки. Нарушение назвали филадельфийской хромосомой в честь места открытия. В 1973 г. гематолог из Чикаго Джанет Роули обнаружила утерянную часть 22-й хромосомы на 9-й хромосоме и описала данную транслокацию. В 1982 г. команда исследователей из Амстердама выделила ген из 9-й хромосомы, дав ему название *abl*. Эта же группа ученых совместно с американскими коллегами в 1984 г. изолировала партнера *abl* из 22-й хромосомы – ген *Bcr*. Онкоген, образующийся при слиянии этих двух генов, получил название *Bcr-abl*.

В конце 1980-х гг. ученый из фармкомпания Ciba-Geigy Ник Лайдон, искавший применение синтезированным тирозинкиназным ингибиторам, и онколог из Бостона Брайан Друкер, занимавшийся лечением ХМЛ в Dana-Farber Cancer Institute, договорились о сотрудничестве в изучении нового препарата. К сожалению, начало исследований затягивалось из-за бюрократических проблем – юристы в Базеле и Бостоне никак не могли договориться. Брайну Друкеру пришлось даже уехать из Бостона и основать лабораторию в Орегонском университете, чтобы наконец начать испытания. Лишь летом 1993 г. Друкер получил препарат, называвшийся тогда CGP57148, и изучил его *in vitro* и *in vivo*. Препарат продемонстрировал высокую эффективность, и ученый заключил, что это соединение может быть полезно в лечении *bcr-abl*-положительных лейкозов [13]. Однако в момент публикации этих данных компания Ciba-Geigy находилась в процессе слияния с компанией Sandoz, а вновь образованная компания Novartis посчитала, что доведение препарата до рынка требует неоправданно больших инвестиций. При этом заболевание, для которого этот препарат и должны были исследовать – хронический миелолейкоз, – довольно редкое: заболеваемость в США составляла несколько тысяч человек в год. Брайану Друкеру потребовалось несколько лет, чтобы убедить Novartis в необходимости довести препарат до пациентов. В конце концов, ему удалось это сделать, и в начале 1998 г. было синтезировано небольшое количество препарата, достаточное для исследования I фазы. Результаты исследования были опубликованы в «New England Journal of Medicine» в апреле 2001 г.. Среди 54 пациентов, получавших терапию Иматинибом в дозе выше 300 мг, у 53 отмечался полный гематологический ответ, и ответы продолжались в течение нескольких лет. Ранее ХМЛ лечили при помощи аллогенной трансплантации костного мозга, но польза от такой методики была невелика – прогноз был неблагоприятный, средняя продолжительность жизни пациентов составляла от трех до шести лет. Появление Иматиниба радикально

изменило прогноз при ХМЛ – теперь каждый пациент, регулярно принимая препарат, может рассчитывать на значительное увеличение срока жизни. Дальнейшие исследования показали, что Иматиниб, помимо *Bcr-abl*, также способен ингибировать рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR), также известный как протоонкоген *c-Kit*, мутации в котором характерны для гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Таким образом, появление трех таргетных препаратов – Трастузумаба, Ритуксимаба и Иматиниба стало началом эры персонифицированной медицины и изменило подход к поиску и разработке противоопухолевых препаратов. Дальнейшее развитие молекулярной генетики и биологии рака позволило достичь больших успехов в таргетной терапии. На сегодняшний день в арсенале медицинского онколога имеется несколько десятков препаратов, направленных против различных мишеней, однако принципиально их можно разделить на две основные группы: моноклональные антитела, действующие снаружи опухолевой клетки, и тирозинкиназные ингибиторы, блокирующие внутриклеточные «переключатели» – киназы, запускающие патологический рост и пролиферацию опухолевых клеток.

### Антиангиогенная терапия

На сегодняшний день нам хорошо известны основные признаки рака, впервые описанные Дугласом Ханнаханом и Робертом Вайнбергом в 2000 г. [14]. Одним из ключевых признаков является способность опухоли к образованию сосудов для собственного роста и метастазирования. Гипотеза о том, что опухоль использует некие факторы для стимуляции роста сосудов, чтобы обеспечить себя дополнительным питанием, принадлежит Джуде Фолкману. Джуда Фолкман был неординарной личностью, и за свои работы был удостоен звания «отец ангиогенеза». Совмещая работу главного хирурга Детской больницы Бостона и заведование лабораторией при медицинском факультете Гарвардского университета, он сумел разработать и доказать теорию, которая прошла путь от идеи до клиники, и ныне антиангиогенная терапия составляет значимую часть таргетной терапии.

Еще в 1960-х гг., когда Джуда Фолкман работал в военном госпитале в Вашингтоне, изучая различные растворы, способные заменить переливание крови, он отметил, что в изолированных органах после перевивания клеток меланомы опухоли вырастали до 1–2 мм<sup>3</sup> в диаметре и затем прекращали рост. Однако опухоли не были мертвыми. Когда их трансплантировали мышам-хозяевам, они быстро васкуляризировались и вырастали до более чем 1 см<sup>3</sup>. Изучение этого феномена Фолкман продолжил в своей лаборатории в Медицинской школе Гарварда и в 1971 г. опубликовал в «New England Journal of Medicine» гипотезу, в которой

впервые ввел термины «ангиогенез» и «антиангиогенез» и предположил, что воздействие на образование сосудов в опухоли может иметь терапевтическое значение. Поначалу идеи Фолкмана получили достаточно скудную поддержку со стороны научного сообщества. Было широко распространено мнение, что опухоли растут вдоль существовавших ранее кровеносных сосудов. В 1970-х г., когда команда Фолкмана подала заявку на свой первый грант, основанный на гипотезе ангиогенеза и его роли в развитии и росте опухоли, обозреватели Национального института рака сразу же отказали им. Несмотря на это, Фолкман продолжил изучение ангиогенеза и за несколько десятков лет под его руководством было разработано целое направление сосудистой биологии. На это ушли годы, но в 1983 г. Фолкман и его коллеги смогли выделить из мочи больных раком мышей белок, который, будучи помещенным в роговицу кролика, вызывал бурный рост кровеносных сосудов. Фолкман немедленно начал работу по поиску вещества, которое могло бы блокировать недавно обнаруженный ангиогенный фактор, полагая, что если остановить рост кровеносных сосудов в опухоли, то она перестанет расти. Наконец, он обнаружил две молекулы с необходимыми свойствами – ангиостатин и эндостатин. В эксперименте он перевивал человеческие опухоли на кожу 20 мышам, 10 из которых затем получали эндостатин. Опухоли у экспериментальных мышей исчезали, в то время как у контрольных продолжали расти [15]. После этого популярность ангиогенеза сильно выросла, а многие фармкомпании стремились первыми разработать антиангиогенный препарат. Еще одним фактором, поднявшим популярность Фолкмана до небес, стала статья в *New York Times*, опубликованная в мае 1998 г., где была приведена цитата Джима Уотсона – нобелевского лауреата, открывшего структуру ДНК. Он утверждал, что «Джуда излечит рак в течение двух лет». К сожалению, вскоре появились сообщения о том, что другие исследовательские лаборатории не могут повторить столь выдающихся результатов при применении ангиостатина и эндостатина. Как оказалось, существенным недостатком эксперимента Фолкмана было то, что опухоли были перевиты на кожу мышей, нормальные сосуды которой и стали мишенью для эндостатина. Опухоли же человека оказались менее подверженными воздействию блокаторов ангиогенеза.

Тем не менее, уже в 2004 г. FDA был одобрен для лечения солидных опухолей первый антиангиогенный препарат – Бевацизумаб. Его появление связано с именем итальянского ученого Наполеоне Феррары, который в 1988 г. присоединился к калифорнийской команде уже известной нам фармкомпании Genentech. Вместе с коллегами ему удалось выделить и очистить из бычьего гипофиза белок, который стимулировал образование сосудов. Феррара дал ему название – Сосудистый эндотелиальный фактор роста

(VEGF, также известный как VEGF-A) [16]. Дальнейшие исследования ученый сфокусировал на изучении роли данного белка в регулировании ангиогенеза. В 1993 г. ему удалось продемонстрировать противоопухолевую активность мышинового моноклонального антитела против VEGF на нескольких типах опухолей у мышей [17]. На основании этого антитела было создано гуманизированное антитело – Бевацизумаб. Как и его мышинный аналог, Бевацизумаб связывается и нейтрализует все изоформы человеческого VEGF-A. В апреле 1997 г. компания Genentech начала изучение препарата в исследованиях I фазы, которые показали, что он относительно нетоксичен в качестве монотерапии и что добавление его к стандартным схемам химиотерапии не приводит к значительному усугублению токсичности, связанной с химиотерапией. В 1998 г. было начато пять исследований II фазы для различных типов опухолей: монотерапия Бевацизумабом тестировалась при гормонорезистентном метастатическом раке предстательной железы, рецидивирующем метастатическом раке молочной железы и почечно-клеточном раке, который прогрессировал после терапии интерлейкином-2 (ИЛ-2). Бевацизумаб комбинировали со стандартной химиотерапией первой линии при метастатическом колоректальном раке (КРР) и немелкоклеточном раке легкого IIIb/IV стадии. Наиболее обнадеживающие результаты эффективности были отмечены при сочетании Бевацизумаба с химиотерапией при КРР и НМКРЛ, а также при использовании в качестве монотерапии при почечно-клеточном раке [18]. В феврале 2004 г. Бевацизумаб был одобрен FDA в качестве первой линии лечения метастатического колоректального рака на основании результатов исследования III фазы [19]. В настоящее время Бевацизумаб зарегистрирован и активно применяется для нескольких типов солидных опухолей, среди которых колоректальный рак, рак легкого, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников и другие. Однако добавление Бевацизумаба к химиотерапии не приводит к излечению опухоли за счет прекращения ее кровоснабжения, как предполагала изначальная гипотеза Фолкмана, а дает лишь незначительное увеличение общей выживаемости в несколько месяцев (в случае опухолей кишки, легких, эндометрия, шейки матки, мезотелиомы плевры), либо увеличивает только выживаемость без прогрессирования, не влияя на общую выживаемость (как в случае рака молочной железы, рака яичников). Также не было продемонстрировано эффективности препарата в адъювантной терапии. Эти данные определили изменение гипотезы противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов. И с 2001 г. исследователи начали говорить о том, что воздействие на ангиогенез приводит к нормализации сосудистого русла [20]. Блокировкой действия VEGF достигается селективное ограничение роста и формирования незрелых сосудов, но при этом остаются интактными

зрелые и функционирующие сосуды. То есть, когда нормализуется сосудистая сеть, улучшаются контакты эндотелиальных клеток друг с другом и перicyтами, снижается проницаемость сосудистой стенки, нормализуется и ток крови, что приводит к снижению внутриопухолевого интерстициального давления. Как следствие, улучшается перфузионная функция сосудистой сети и химиопрепараты лучше проникают к опухолевым клеткам.

Другая группа ученых занималась разработкой препарата, который блокировал бы ангиогенез путем воздействия на тирозинкиназные домены рецепторов VEGF. Одним из лидеров в этом направлении стал Аксель Ульрих, который ушел в 1988 г. из Genintech после того, как компания приняла решение о прекращении исследований разработанного им анти-Her2-антитела. Он перешел в институт Макса Планка в Мюнхене, где возглавил группу, исследующую роль рецептора VEGFR2 в опухолевом ангиогенезе. В 1991 г. Ульрих вместе с американским коллегой Джозефом Шлезингером, который занимался изучением функции тирозинкиназ, основали в Калифорнии биотехнологическую компанию Sugen (название составили первые буквы фамилий ученых – Schlessinger и Ullrich, а частица -gen была сокращением от genetics). Основной задачей компании был поиск молекул, которые специфически блокировали бы тирозинкиназы. В результате работы был создан препарат SU11248, вскоре получивший название Сунитиниб – мультикиназный ингибитор, активный против VEGFR, а также PDGFR, KIT, FLT3. Выбор заболевания пал на рак почки, для которого характерна гиперэкспрессия ангиогенных факторов VEGFR и PDGFR, в результате чего возникает постоянная стимуляция рецепторов. Это способствует росту опухоли и метастазированию. До появления Сунитиниба основным способом лечения рака почки был интерферон альфа, а эффективность терапии была крайне низка: частота объективных ответов составляла 5–20%, медиана общей выживаемости – около 12 месяцев, стандартом было выполнение циторедуктивной нефрэктомии. В исследовании III фазы Сунитиниб в сравнении с интерфероном альфа продемонстрировал увеличение выживаемости без прогрессирования (медиана 11 месяцев против 5 месяцев, ОР 0,42), частоты объективных ответов (31% против 6%), общей выживаемости (медиана 26,4 месяцев против 21,8 месяцев – с учетом кроссовера в контрольной группе). В результате препарат был одобрен FDA в 2006 г. (Сунитиниб был также одобрен для гастроинтестинальных стромальных опухолей, после прогрессирования на Иматиниб) и стал началом новой эры в лечении рака почки – эрой мультикиназных ингибиторов.

Буквально за месяц до этого, в декабре 2005 г., другой препарат из этой группы – Сорафениб, – также был одобрен для лечения рака почки. Однако изначально он разрабатывался как блокатор киназы Raf. Фармкомпания Bayer и Опух объединили свои

усилия в 1994 г. для открытия новых методов лечения, нацеленных на сигнальный путь Ras–Raf–MEK–ERK. В результате скрининга 200 000 соединений была синтезирована молекула BAY43-9006 с активностью против Raf (CRAF, BRAF дикого типа и мутантного BRAF, а также VEGFR, PDGFR, c-Kit, RET, FLT-3). С 2000 г. начались клинические исследования препарата, получившего название Сорафениб. Препарат оказался не столь активен против BRAF – он не показал эффективности в лечении меланомы как в группе BRAF дикого типа, так и в мутированной мишени. Тем не менее, он продемонстрировал высокую эффективность в лечении рака почки, а затем гепатоцеллюлярного рака, дифференцированного рака щитовидной железы и гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) за счет своего потенциала к ингибированию вышеупомянутых киназ.

Таким образом, появление антиангиогенных препаратов позволило изменить прогноз пациентов с такими типами опухолей, где отмечается высокая экспрессия ангиогенных факторов, а также сильно изменить прогноз пациентов с теми типами опухолей, которые малочувствительны к химиотерапии (как например, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак щитовидной железы, ГИСО). На сегодняшний день изучаются новые стратегии применения блокаторов ангиогенеза: в частности, их комбинируют с иммунотерапевтическими препаратами за счет их способности снижать гипоксию, модифицировать опухолевое микроокружение и тем самым потенцировать усиление иммунного ответа [21].

## EGFR

Открытие факторов роста связано с именем американского биохимика Стэнли Коэна. Он занимался изучением эмбриологии и роста клеток. Еще в 1953 г., во время совместной работы с нейробиологом итальянского происхождения Ритой Леви-Монтальчини, ему удалось с помощью коллеги выделить из мышечных сарком белок, стимулирующий рост нервов. Ученые назвали его фактором роста нервов (NGF). В 1960 г. в ходе эксперимента по изучению функций белка NGF Стэнли Коэн ввел новорожденным мышам экстракт из слюнных желез и отметил, что у них начали преждевременно прорезываться зубы и открываться глаза, что было явно не связано с активностью уже известного вещества. Ему удалось выделить и очистить белок, который приводил к данным изменениям. Выяснилось, что это соединение приводит к ускоренному росту эпителиальных клеток, поэтому ученый назвал его Эпидермальным фактором роста (EGF). Он также обнаружил рецептор, который был мишенью для него – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В ходе дальнейшего изучения выяснилось, что данный рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из внеклеточного домена, который связывается с лигандами, и внутри-

клеточного тирозинкиназного домена, который запускает каскад, приводящий к пролиферации, росту и делению клетки. EGFR экспрессируется некоторыми солидными опухолями, такими как колоректальный рак, рак легкого, опухоли головы и шеи, что ассоциировано с плохим прогнозом. Все это стало предпосылкой к созданию препаратов, направленных против EGFR.

Первыми в этом классе стали моноклональные антитела, направленные против внеклеточного домена рецептора эпидермального фактора роста. Ученые из Калифорнийского университета Джон Мендельсон и Гордон Сато возглавили команду специалистов, что в начале 1980-х гг. нацелилась на создание антитела, которое блокировало бы EGFR. Был проведен скрининг тысяч различных соединений, и наконец ученым удалось найти одно, которое подходило по требуемым характеристикам – его назвали антителом 225 [22]. Биологическое соединение подверглось тщательным исследованиям, в том числе и клиническим, но в итоге так и не было зарегистрировано. В начале 1990-х гг. биофармакологическая компания ImClone приобрела права на дальнейшее изучение препарата 225 и, соединив его мышинный домен против EGFR с человеческим IgG1-антителом, создала новое химерное антитело C225. В доклинических исследованиях антитело C225 пятикратно превосходило своего мышинного предшественника по сродству к рецептору EGFR [23], поэтому ImClone начала проведение клинических испытаний, дав препарату новое название – Цетуксимаб. Цетуксимаб, помимо своей способности блокировать EGFR, также вовлекает иммунные клетки, что проявляется запуском антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, а также усиливает эффект химиотерапии и лучевой терапии. Учитывая это, а также успешные результаты исследования II фазы, ImClone решила получить так называемое ускоренное одобрение препарата FDA. Регистрационным исследованием должно было стать исследование II фазы, в котором пациенты с метастатическим колоректальным раком (мКРР), рефрактерные к Иринотекану, должны были получать комбинацию препаратов Иринотекан+Цетуксимаб. Такой дизайн был выбран, потому что в ImClone на основании исследований I фазы сочли, что Цетуксимаб в монорежиме будет менее эффективен, а при его сочетании с химиотерапией он поможет преодолеть резистентность к Иринотекану. Однако в FDA посчитали, что компания не предоставила достаточно данных об адекватных дозах Иринотекана, ранее полученных пациентами, а также что Цетуксимаб в монорежиме действительно менее эффективен, чем в комбинации. В довершение всего при проверке обнаружилось, что многие пациенты, включенные в исследование, попросту не подходили под его критерии. Это послужило причиной отказа в ускоренной регистрации в декабре 2001 г. И лишь после того, как немецкая

компания Merck, партнер ImClone, провела хорошо спланированное исследование и опубликовала его результаты в 2004 г., Цетуксимаб получил одобрение регуляторных органов и был зарегистрирован для лечения пациентов с мКРР [24].

У Цетуксимаба на этом пути были и конкуренты. Их разработала компания Abgenix из Калифорнии, в которой изобрели новый метод создания антител. Они вывели специальную линию трансгенных мышей Xenomouse, которые продуцируют иммуноглобулины без последовательностей мышинного белка. Такие антитела являются полностью человеческими и, соответственно, не обладают иммуногенностью при введении человеку. Человеческий иммуноглобулин против рецептора EGFR, созданный таким образом, получил название Панитумумаб и показал высокую эффективность. В 2006 г. были представлены данные многоцентрового рандомизированного исследования фазы III Панитумумаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (BSC) по сравнению с монотерапией BSC у пациентов с мКРР [25].

Одним из критериев отбора пациентов для назначения Цетуксимаба и Панитумумаба было наличие экспрессии опухолевыми клетками рецептора EGFR. Считалось, что данный фактор является предиктором ответа на специфическую терапию, как это, например, было при терапии HER2-положительного рака молочной железы Трастузумабом. Но оказалось, что степень экспрессии рецептора никак не коррелировала с вероятностью ответа на терапию. Интересно, что более точным предиктором эффективности анти-EGFR антител было наличие и выраженность кожной токсичности. Вскоре также выяснилось, что наличие мутации KRAS является фактором резистентности к терапии этими препаратами [26], что и было отражено в клинических рекомендациях.

Еще одним вариантом воздействия на EGFR была блокировка его внутриклеточного тирозинкиназного домена. Первым из этой группы стал препарат Гефитиниб, который был разработан для лечения опухолей с высокой экспрессией EGFR – таких как немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ). Первые клинические исследования, начатые в 1998 г., показали, что препарат безопасен и эффективен – у 4 из 16 пациентов был отмечен объективный ответ. Соответственно, далее были проведены исследования II фазы: IDEAL-1 и IDEAL-2, в которых Гефитиниб назначался предлежечным пациентам с НМКРЛ в монорежиме. В IDEAL 1 и 2, соответственно, частота ответа составила 18,4 и 11,8%, частота контроля заболевания – 54,4 и 42,2%, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания – 2,7 и 1,9 месяца, а медиана общей выживаемости – 7,6 и 6,5 месяцев [27, 28]. Каково же было разочарование врачебного сообщества, когда в исследовании III фазы INTACT добавление Гефитиниба к химиотерапии первой линии не показало никакого преимущества по сравнению с плацебо [29]. Другой

препарат, Эрлотиниб, также продемонстрировал преимущество в монорежиме по сравнению с плацебо при назначении предлеченным пациентам с НМКРЛ, но частота объективных ответов составила всего 8,9% [30]. Интересно, что предикторами ответа на лечение Gefитинибом и Эрлотинибом оказались такие факторы, как женский пол, азиатская раса, отсутствие курения в анамнезе и аденокарцинома легкого. Весной 2004 г. несколько исследовательских коллективов одновременно разгадали основную причину такого явления. Проанализировав методом ПЦР ген EGFR в опухолях пациентов, у которых отмечался объективный ответ на терапию Gefитинибом, обнаружили, что во всех образцах есть либо мутация в 19-м экзоне, либо мутация L858R в 21-м экзоне [31, 32]. Эти мутации назвали активирующими, поскольку они приводили к постоянной лиганд-независимой активации рецептора, чем и обуславливали опухолевый рост. Исследование III фазы I-PASS продемонстрировало предиктивную силу теста на определение мутаций в гене EGFR. Критерии включения в это исследование были основаны на уже известных клинических биомаркерах эффективности терапии Gefитинибом: пациенты с аденокарциномой легкого из Юго-Восточной Азии, не-курильщики или с минимальным анамнезом курения. Пациенты получали стандартную химиотерапию платиновым дуплетом либо Gefитиниб. Выживаемость без прогрессирования была значительно выше среди пациентов, получавших Gefитиниб, чем среди получавших химиотерапию в подгруппе с активирующей мутацией (ОР 0,48; 95% ДИ 0,36–0,64;  $P < 0,001$ ) и значительно меньше в подгруппе без мутаций (ОР 2,85; 95% ДИ 2,05–3,98;  $P < 0,001$ ). Частота объективных ответов составила 71,2% для Gefитиниба по сравнению с 47,3% для химиотерапии в подгруппе с мутацией ( $P < 0,001$ ) и 1,1% (один пациент) против 23,5% соответственно в подгруппе без мутаций EGFR ( $P = 0,001$ ) [33]. С этого момента тестирование аденокарциномы легкого на наличие мутаций в гене EGFR стало стандартом перед началом проведения первой линии системного лечения.

Терапия Gefитинибом или Эрлотинибом для пациентов с НМКРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR позволяет достигнуть медианы выживаемости без прогрессирования от 9 до 11 месяцев, но, к сожалению, после этого у пациентов развивается резистентность, что чаще всего обусловлено изменением мишени для препарата. Такая особенность таргетной терапии была впервые описана еще для Иматиниба у пациентов с ХМЛ или ГИСО. В случае же ингибиторов тирозинкиназ EGFR первого поколения самым частым событием, приводящим к резистентности, является вторичная мутация в 20-м экзоне T790M. Она приводит к неспособности этих препаратов связаться с АТФ-связывающим карманом EGFR, в результате чего не происходит блокировки патологического сигнала, и опухоль прогрессирует.

Открытие данной мутации вызвало к жизни проект создания особого препарата, который бы был активен против уже известных активирующих мутаций в гене EGFR, а также против мутации T790M, но при этом не связывался бы с рецептором дикого типа, чтобы снизить токсичность. Таким препаратом стал препарат Осимертиниб, разработанный компанией AstraZeneca (как и Gefитиниб). От начала проекта в 2009 г. до создания препарата прошло менее трех лет, а в начале 2013 г. первый пациент уже получил лекарство в исследовании I фазы. Даже на основании результатов клинических испытаний I фазы Осимертиниб был назван «терапией прорыва» и одобрен FDA для применения в 2015 г. В начале 2018 г. были опубликованы результаты исследования III фазы FLAURA, где Осимертиниб сравнивался с ингибиторами первого поколения и продемонстрировал увеличение времени без прогрессирования в 2 раза (18,9 месяцев против 10,2 месяцев; относительный риск прогрессирования заболевания или смерти 0,46; 95% ДИ 0,37–0,57;  $P < 0,001$ ) [34]. Дальнейшее наблюдение за пациентами показало также увеличение общей выживаемости: медиана составила 38,6 месяцев в группе Осимертиниба и 31,8 месяца в группе сравнения (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–1,00;  $p = 0,046$ ), вследствие чего Осимертиниб был рекомендован в качестве терапии первой линии.

Таким образом, открытие рецептора EGFR и препаратов, направленных на его блокаду, стало революционным для лечения мКРП дикого типа (моноклональные антитела Цетуксимаб и Панитумумаб) и НМКРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR (тирозинкиназные ингибиторы Gefитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб, Осимертиниб и прочие), и позволило значительно продлить жизнь многим пациентам. Нерешенной проблемой является развитие вторичной резистентности, профилактика и лечение которой – предмет дальнейшего изучения.

### ALK, ROS1, MET и другие

Обнаружение активирующих мутаций в гене EGFR в 2004 г. послужило толчком к поиску новых мишеней для лечения НМКРЛ. В 2007 г. сразу несколько коллективов независимо друг от друга обнаружили так называемую перестройку ALK. Она возникает в результате инверсии участка короткого плеча 2-й хромосомы и ведет к появлению химерного белка EML4-ALK с последующей патологической активацией нисходящих внутриклеточных сигнальных путей. Исследователи из Японии показали, что при перевивании мышам данной патологической тирозинкиназы у них возникали опухоли, а при воздействии специфическим ингибитором WHI-P154 они исчезали [35]. Также были проанализированы архивные блоки 75 пациентов с НМКРЛ, в результате чего было обнаружено, что перестройка EML4-ALK возникала независимо от мутаций EGFR и KRAS, а ее частота составила 6,7%.



Одновременно группа авторов из американской компании Cell Signaling Technology также обнаружила слияние EML4-ALK, а также перестройку ROS1 [36]. Онкоген ROS1 кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы (ALK). ALK и ROS1 отвечают за синтез взаимосвязанных тирозинкиназ, АТФ-связывающие домены которых на 77% идентичны по аминокислотному составу. Реаранжировка приводит к слиянию части ROS1, которая включает полный домен тирозинкиназы, с 1 из 12 различных белков-партнеров. Полученная в результате слияния тирозинкиназа ROS1 активируется конститутивно и обуславливает клеточную трансформацию. Был описан профиль пациентов с транслокациями ALK и ROS1: чаще всего это молодые некурящие пациенты с аденокарциномой. Перестройки ROS1 возникают примерно у 1-2% пациентов с НМКРЛ.

Онкоген c-Met был известен и ранее, также была известна его прогностическая роль. Он представляет собой тирозинкиназный рецептор, в норме экспрессируемый эпителиальными клетками. Его лигандом является фактор роста гепатоцитов – HGF. Известно, что c-Met амплифицирован в некоторых случаях НМКРЛ изначально, либо же амплификация возникает как вторичный механизм резистентности на терапии ингибиторами тирозинкиназ против EGFR. Эти данные послужили предпосылками к созданию препарата, который блокировал бы MET-киназу. С этой целью в 2005 г. компанией Pfizer был создан препарат Кризотиниб (PF-02341066). Еще на этапе доклинических исследований ученые узнали, что помимо ингибирования MET, он также активен в отношении транслокаций ALK. В исследование I фазы PROFILE 1001, начатое в 2006 г., после открытия годом позже транслокации EML4-ALK и появления специфического FISH-теста была внесена поправка, позволившая включать туда пациентов с перестройкой EML4-ALK. В исследование было включено 143 таких пациента: они получали Кризотиниб по 250 мг два раза в день. У 87 (61%) был отмечен объективный ответ, включая 3 полных и 84 частичных. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,7 месяцев, а расчетная общая выживаемость составила 88% через 6 месяцев и 75% через 12 месяцев. Более крупное исследование II фазы PROFILE 1005 включало 261 пациента. Частота ответов составила 60%. На основании этих данных Кризотиниб уже в 2011 г. был одобрен FDA для лечения пациентов с транслокацией EML4-ALK спустя всего лишь 4 года после ее открытия. Результаты исследований фазы I и II Кризотиниба также привели к началу исследований фазы III: доступны данные двух исследований, в которых Кризотиниб оценивался как средство лечения ранее леченных (PROFILE 1007) и ранее нелеченных (PROFILE 1014) пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ. Открытие таргетной терапии для ALK-положительных пациентов радикально

изменило их прогноз жизни. Если раньше после лечения стандартной химиотерапией медиана общей выживаемости составляла 1–1,5 года (прогноз таких пациентов немного лучше, чем в общей популяции больных НМКРЛ, учитывая молодой возраст), то теперь, при лечении таргетной терапией, медиана составляет от 6 до 8 лет и постоянно увеличивается. Конечно, как и в случае с ингибиторами EGFR, при лечении Кризотинибом у части пациентов развивается вторичная резистентность за счет изменения мишени или гиперактивации обходных сигнальных путей, а у другой части пациентов развиваются метастазы в головном мозге. Для решения этих проблем были разработаны ингибиторы второго поколения – Церитиниб, Алектиниб, Бригатиниб, – и ингибитор третьего поколения Лорлатиниб. Препараты второго поколения Алектиниб и Бригатиниб при назначении в первой линии лечения демонстрируют время до прогрессирования, соответственно, 34,8 месяцев [37] и 29,4 месяца [38] (ОР в сравнении с Кризотинибом 0,43 в обоих случаях). Лорлатиниб продемонстрировал высокую интракраниальную активность, на 92% снизив риск развития метастазов в головной мозг по сравнению с Кризотинибом. К трем годам наблюдения 64% пациентов продолжают лечение без прогрессирования заболевания по сравнению с 19% в группе Кризотиниба [39].

Помимо группы с транслокацией EML4-ALK, в исследование I фазы PROFILE 1001 с октября 2010 г. стали включать пациентов с перестройками ROS1. Кризотиниб продемонстрировал высокую активность и в этой группе: частота объективных ответов составила 72%, средняя продолжительность ответа 17,6 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования 19,2 месяца, медиана общей выживаемости 51,4 месяца [40]. Помимо Кризотиниба, против транслокаций ROS1 эффективны тирозинкиназные ингибиторы, активные против ALK (Бригатиниб, Церитиниб, Лорлатиниб), против MET (Кабозантиниб), против TRK (Энтретиниб, Репотретиниб) [41].

Что касается основной цели Кризотиниба – тирозинкиназы MET, то стоит отметить, что выбор лечения на основании уровня экспрессии рецептора не показал значимой пользы. Оказалось, что у пациентов с НМКРЛ наиболее часто встречаются 2 типа нарушения MET: амплификация гена MET у 2–4% нелеченных пациентов и у 5–20% после лечения ингибиторами EGFR, а также мутация MET с пропуском 14-го экзона у 3–4% пациентов с НМКРЛ. Кризотиниб продемонстрировал эффективность для пациентов с перестройками MET, однако недавно появились более специфичные ингибиторы Капматиниб и Тепотиниб, показавшие более высокую активность против MET-амплификации и мутации с пропуском 14-го экзона, а также интракраниальную активность [42, 43].

Для прочих изменений, которые возникают у пациентов с НМКРЛ, лечение по-прежнему малодо-

ступно или возможно лишь в рамках клинических исследований. Транслокации в гене RET возникают в 1–2% аденокарцином легкого, но намного чаще у пациентов с опухолями щитовидной железы (против которых используются препараты Селперкатиниб и Пралсетиниб); мутации BRAF наблюдаются у 1–3% пациентов (более подробно это будет рассмотрено ниже); мутации и амплификации HER2 в 1–3% случаев, слияние NTRK – менее 1% (чему также будет посвящен особый раздел); мутация KRAS G12C, составляющая до 50% всех случаев мутаций в этом гене у пациентов с НМКРЛ – против нее тоже стали появляться препараты, наиболее изученными из которых сегодня являются Соторасиб и Адаграсиб.

Таким образом, открытие активирующих мутаций и препаратов, активных против них, изменило ландшафт лечения НМКРЛ и радикально поменяло прогноз для тех, кто получил доступ к этим лекарствам.

## HER2 – эволюция

В 1998 г. FDA одобрило Трастузумаб в комбинации с химиотерапией Паклитакселом для лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы. Однако это было лишь началом истории, которая все еще продолжается. Следующий ее этап таков: ученые из Genentech продемонстрировали эффективность Трастузумаба в адьювантной терапии. Риск развития рецидива уменьшался в два раза по сравнению со стандартной химиотерапией [44].

Помимо Трастузумаба, команда Genentech в 1990-е гг. разработала еще одно моноклональное антитело против HER2, которому дали название 2С4. Ученые отметили, что в отличие от Трастузумаба, который связывается с IV доменом рецептора HER2 и тем самым блокирует его активацию, антитело 2С4 связывается с доменом II, в результате чего не происходит димеризации с другими рецепторами HER2, HER3 или HER4. Петеродимеризация рецептора HER2 – еще один способ его активации; он чаще всего был описан в опухолях с отсутствием гиперэкспрессии HER2. Поэтому на основе мышиного антитела 2С4 создали гуманизованное антитело Пертузумаб – первый ингибитор димеризации HER. Его начали испытывать в монорежиме при различных типах опухолей, в том числе и с низкой экспрессией HER2. К разочарованию ученых, препарат был малоэффективен: частота ответов у пациенток с раком яичников составила 3%, у пациенток с раком молочной железы – 8%, у пациентов с раком предстательной железы объективных ответов не было вовсе. Препарат имел все шансы быть забытым, однако ученые не отчаивались. Стали появляться новые данные, полученные на клеточных культурах [45], а затем и на ксенографтных мышах [46]. Они доказывали синергический эффект при одновременном применении Трастузумаба и Пертузумаба. Это легло в основу изучения комбинации препаратов в клинических исследованиях. Ключевым

результатом стало опубликованное в 2015 г. исследование CLEOPATRA: добавление Пертузумаба к Трастузумабу и Доцетакселу увеличивало медиану общей выживаемости на 15,7 месяцев – 56,5 месяцев против 40,8 месяцев. Еще в 2012 г. на основании промежуточного анализа исследования Пертузумаб был зарегистрирован в комбинации с Доцетакселом и Трастузумабом в первой линии лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы, и он является стандартом лечения до сих пор.

Еще одним поистине революционным открытием в лечении солидных опухолей стало создание первого конъюгированного антитела для HER2-опухолей – Трастузумаба эмтанзина. К моменту его создания в гематологии уже существовал препарат Гемтузумаб озогамидин для лечения острого миелоидного лейкоза, то есть технология в целом была известна. Поэтому команда ученых из Genentech, имея на руках «доставщика» в виде моноклонального антитела Трастузумаб, решила создать прототип «волшебной пули» Эрлиха. Технология заключалась в том, чтобы при помощи специального линкера присоединить химиопрепарат к антителу, который высвобождался бы только после взаимодействия Трастузумаба с опухолевой клеткой, не нанося урон здоровым клеткам. В качестве цитостатика был выбран эмтанзин (или DM1) – тубулин-активный агент, основным эффектом которого является деполимеризация микротрубочек. С помощью нерасщепляемого линкера его соединили с Трастузумабом. При взаимодействии с HER2-рецептором T-DM1 подвергается интернализации, расщепляется в лизосомах, и высвобожденный цитостатик действует на ДНК, приводя к гибели опухолевой клетки. Трастузумаб эмтанзин был одобрен FDA в 2013 г., когда показал преимущество по сравнению со стандартной второй линией терапии Капецитабин+Лапатиниб (тирозинкиназный ингибитор, блокирует рецептор HER2 внутри клетки): он увеличивал общую выживаемость (30,9 месяцев против 25,1 месяцев при применении Лапатиниба и Капецитабина; ОР 0,68; 95% ДИ, 0,55 – 0,85; P<0,001), выживаемость без прогрессирования (9,4 месяца против 5,8 месяцев; ОР 0,66; 95% ДИ, 0,56–0,77; P<0,001), частоту ответов (43,6% против 30,8%) [47]. Также Трастузумаб эмтанзин назначается в постнеоадьювантной терапии при неполном патоморфологическом регрессе опухоли на основании результатов исследования KATHERINE [48].

Японская компания Daiichi Sankyo в 2010 г. создала научную группу, целью которой стало изобретение платформы по производству различных конъюгатов антитела с цитостатиком. Используя DX-8951f – в 10 раз более сильный ингибитор топоизомеразы I, чем SN-38 (активный метаболит Иринотекана), было создано его производное – Деркстекан (DXd), который при помощи расщепляемого пептида-линкера в японской компании научились присоединять к различным антителам. Одним из самых успешных примеров по-

следнего времени является «нагруженный» Дерукстеканом Трастузумаб – T-DXd. Разработанная платформа позволяет конъюгировать 8 молекул цитостатика с антителом по сравнению с 3-4, как то бывает с T-DM1; кроме того, молекула T-DXd обладает способностью поражать не только клетки-мишени, но и окружающие их клетки – так называемый «эффект свидетеля» (bystander effect). Это стало возможным, потому что Дерукстекан обладает способностью легко проникать через клеточную мембрану, и значит, может быть эффективен в лечении HER2-гетерогенных опухолей. Трастузумаб Дерукстекан показал высокую эффективность в лечении HER2-положительных опухолей, а также опухолей с низкой экспрессией HER2 (так называемые HER2-low). На данный момент в России он одобрен для применения в третьей линии лечения HER2-положительного рака молочной железы на основании результатов исследования DESTINY-Breast02. Однако уже были представлены результаты исследования DESTINY-Breast03, где T-DXd показал преимущество в сравнении с T-DM1 во второй линии лечения: медиана ВВП составила 28,8 месяцев против 6,8 месяцев (ОР 0,33 ДИ95% 0,26–0,43,  $p < 0,0001$ ), а частота ответов 79% против 35%. У 15% пациенток, получающих Трастузумаб Дерукстекан, возникал пневмонит или интерстициальное заболевание легких, что рассматривается как нежелательное явление. Оно требует тщательного мониторинга со стороны лечащих врачей.

Помимо рака молочной железы, высокая экспрессия HER2 отмечается и при других солидных опухолях – колоректальном раке, раке желудка, раке яичников, раке эндометрия, раке мочевого пузыря и прочих опухолях, а при НМКРЛ также часто возникают мутации в гене HER2. Все это послужило основанием для многочисленных исследований анти-HER2-препаратов для различных типов опухолей. Однако до недавнего времени назначение Трастузумаба в комбинации с химиотерапией было стандартом лишь для рака желудка на основании исследования III фазы ToGa, в котором было продемонстрировано увеличение общей выживаемости для пациентов с уровнем экспрессии HER2 3+: 16,0 месяцев против 11,8 месяцев в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,65; ДИ 95% 0,51–0,83) [49]. В лечении рака желудка также выглядит многообещающей комбинация стандартной химиотерапии, Трастузумаба и анти-PD-1-ингибитора Пембролизумаба, которая продемонстрировала частоту объективных ответов 74% при промежуточном анализе исследования KEYNOTE-811, в результате чего получила одобрение FDA [50].

Для пациентов с другими типами солидных опухолей Трастузумаб и другие анти-HER2-препараты изучались в исследованиях II фазы или сериях кейсов и в реальной клинической практике могли назначаться off-label в монорежиме, в комбинации друг с другом или цитостатиками. Появление Трастузумаба Дерукстекана произвело сдвиг парадигмы лечения

HER2-измененных опухолей, поскольку препарат оказался эффективен при большинстве типов солидных опухолей с высокой экспрессией HER2, а также при лечении некоторых HER2-low опухолей. В частности, он уже одобрен FDA для лечения рака желудка и колоректального рака с экспрессией HER2, НМКРЛ с HER2-мутациями, а также HER2-low метастатического рака молочной железы. На международной конференции ASCO 2023 также будут представлены результаты исследований DESTINY-PanTumor02 и HERALD, в которых Трастузумаб Дерукстекан назначался для различных солидных опухолей на основании высокой ИГХ-экспрессии или амплификации соответственно.

Таким образом, разработка и изучение различных анти-HER2-препаратов позволили изменить протокол лечения пациенток с агрессивной формой рака, сделав их прогноз даже более благоприятным, чем для люминального фенотипа. Дальнейшее развитие конъюгированных антител в целом, и в частности, против HER2, является крайне перспективным направлением и в обозримом будущем может привести к созданию терапии, независимой от локализации опухоли – так называемой histology-agnostic-терапии, когда назначение препарата основано на выявлении биомаркера, а не на локализации основного заболевания.

## BRAF, MEK

Ген BRAF кодирует белок B-Raf, вовлеченный в сигнальный каскад киназ RAS–RAF–MEK–ERK–MAP, который в физиологических условиях связывает внеклеточные сигналы с ядром клетки – это приводит к активации генов, ответственных за клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Коллектив авторов из Cancer Genome Project (это исследовательский проект при Институте Сенгера, нацеленный на поиск мутаций, ведущих к развитию раковых заболеваний человека) в 2002 г. обнаружил, что в 66% случаев метастатической меланомы (дальнейшие исследования показали распространенность около 50%), а также при некоторых других солидных опухолях, но уже гораздо реже, встречаются мутации в гене BRAF, самой частой из которых является V600E. В результате мутации возникает постоянная активация сигнального пути и, соответственно, автономная пролиферация клеток.

О том, что существует данный сигнальный путь и что воздействие на него потенциально может привести к противоопухолевому эффекту, было известно и ранее. Как уже упоминалось выше, препарат Со-рафениб изначально разрабатывался как блокатор киназы Raf, но не показал эффективности в лечении меланомы. Это, вкупе с открытием мутаций BRAF V600E, послужило толчком к созданию препаратов нового поколения – малых молекул, активных против мутировавшего, а не дикого белка B-Raf.

В 2001 г. Джозеф Шлезингер, уже известный нам по истории создания Сунитиниба, вместе со своим

коллегой Ким Сон Хоу, американцем корейского происхождения, биологом и биофизиком, основали в Калифорнии компанию Plexxikon, которая использовала новаторскую платформу на основе структурной биологии для разработки лекарств. В результате работы компании в 2008 г. был синтезирован селективный ингибитор V-Raf-киназы, активный против мутации V600E – PLX4032. Впоследствии он получил название Вемурафениб. Уже в клинических исследованиях I фазы он продемонстрировал крайне высокую активность – среди 32 пациентов, получавших препарат в дозе 960 мг 2 раза в день, у 26 отмечался объективный ответ (81%), у 2 из них был полный регресс [51]. Многие врачи высказали свою обеспокоенность тем, что крайне эффективный препарат не сразу стал доступен пациентам – FDA потребовали от Plexxikon сравнить его с Дакарбазином, который был стандартом терапии с частотой объективных ответов 7–12%. Компания начала исследование, но уже после рассмотрения промежуточного анализа независимой комиссией по мониторингу данных и безопасности был рекомендован переход пациентов из группы Дакарбазина на Вемурафениб: частота ответа составила 48% для Вемурафениба и 5% для Дакарбазина, медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,3 месяца в группе Вемурафениба и 1,6 месяца в группе Дакарбазина с относительным риском 0,26 (95% ДИ 0,20–0,33;  $P < 0,001$ ) [52]. На основании результатов исследования BRIM-3 Вемурафениб был одобрен для применения в августе 2011 г. Другим препаратом из этой же группы стал Дабрафениб, который был одобрен в мае 2013 г. на основании исследования с похожим дизайном BREAK-3 – частота ответов составила 50%, медиана ВВП 5,1 месяцев [53].

Несмотря на то, что частота ответов на BRAF-ингибиторы была высокой, а сами ответы – выраженными и развивались довольно быстро, их длительность, к сожалению, была низкой за счет приобретенной резистентности, что отражалось в медиане ВВП – 5,5 и 5,1 месяцев для Вемурафениба и Дабрафениба соответственно. Как оказалось, в опухолевых клетках, подвергающихся воздействию BRAF-ингибиторов, запускаются различные механизмы реактивации каскадного пути, в том числе активация киназ MEK и ERK за счет запуска обходных путей. Поскольку об активации каскадного пути RAF–MEK–ERK в BRAF-мутированных опухолях было известно ранее, в арсенале компаний, занимавшихся развитием этого направления, стали появляться блокаторы следующей киназы в этом каскаде – MEK. Траметиниб в исследовании III фазы в сравнении с химиотерапией показал свою эффективность в монорежиме [54]. Однако последовательное назначение BRAF- и MEK-ингибиторов не показало клинической пользы [55], а вот совместное их применение, напротив, показало эффективность, а также способность отсрочить развитие вторичной резистентности.

В результате были протестированы комбинации препаратов BRAF+MEK: Вемурафениб+Кобиметиниб [56], Дабрафениб+Траметиниб [57], а затем и Энкорафениб+Биниметиниб [58]. Все они показали увеличение времени до прогрессирования, а также общей выживаемости по сравнению с монотерапией, в связи с чем двойная блокада стала стандартом терапии BRAF-мутированной метастатической меланомы.

Мутации в гене BRAF встречаются также и при других типах солидных опухолей. Например, при колоректальном раке мутации в гене BRAF встречаются в 10%, и эти случаи характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Доклинические модели BRAF V600E-мутированного KPP показали, что ингибирование BRAF путем обратной связи активирует EGFR, что приводит к запуску обходных сигнальных путей [59]. Клинические данные продемонстрировали, что совместное применение моноклональных антител против EGFR с BRAF-ингибиторами позволяет достигнуть большей эффективности, чем назначение их по отдельности [60]. Ключевым доказательством этой гипотезы стало исследование III фазы BEACON CRC, в котором было продемонстрировано преимущество от назначения комбинации таргетных препаратов Энкорафениб+Цетуксимаб по сравнению со стандартной химиотерапией: медиана общей выживаемости составила 9,3 месяца против 5,9 месяцев (ОР 0,61; 95% ДИ, 0,48–0,77), частота ответов 19,5% против 1,8% [61]. В результате данная комбинация была одобрена в апреле 2020 г. во второй и последующих линиях лечения мKPP с BRAF V600E-мутацией.

Мутация в гене BRAF V600E встречается также в 1–3% случаев НМКРЛ, в 60% случаев папиллярного рака щитовидной железы, реже встречается в опухолях мочевого пузыря, яичников, холангиокарциномы и прочих опухолях. В случае НМКРЛ и рака щитовидной железы тест на выявление мутации проводился регулярно, и если она определялась, то различные комбинации BRAF+MEK-ингибиторов применялись на основании результатов исследований II фазы в клинической практике и ранее. Однако в июне 2022 г. комбинация Дабрафениб+Траметиниб была одобрена FDA для применения у пациентов с любым типом опухоли (кроме KPP) в случае определения мутации V600E после прогрессирования на стандартной терапии. Одобрение было получено на основании нескольких исследований типа «корзинка» (basket trial), куда включались различные типы опухолей. Частота ответов составила 41% во всей популяции. В исследование, к примеру, включались пациенты с глиомой, холангиокарциномой, раком поджелудочной железы, нейроэндокринными опухолями [62].

Таким образом, таргетная терапия, направленная против BRAF и MEK, сильно повлияла на прогноз пациентов с метастатической меланомой, а также некоторыми другими типами солидных опухолей с мутациями BRAF V600E. Несмотря на высокую ча-

стоту объективных ответов, нерешенной проблемой является довольно частое развитие вторичной резистентности, даже в случае применения комбинации препаратов.

## NTRK

Исторически сложилось так, что стандартным подходом к развитию таргетных препаратов против опухолей с драйверными мутациями стал метод, при котором для определенного типа опухоли с конкретной генетической перестройкой создавалось свое лекарство. Так, например, было в случаях HER2-позитивного рака молочной железы, мутаций EGFR и транслокаций ALK, ROS1 при НМКРЛ. Однако с развитием методов молекулярной диагностики и появлением большого массива данных стало очевидно, что многие из драйверных мутаций встречаются при различных типах опухолей. Но обнаружение такой мутации еще не означает, что блокирующий ее препарат может быть эффективен при всех типах опухолей. Например, в случае наличия BRAF V600E у пациентов с КРР терапия BRAF-ингибитором будет неэффективна, а у пациентов с меланомой, напротив, эффект будет выраженным. Тем не менее, выше уже упоминались исследования с дизайном типа «корзинка» для пациентов с BRAF V600E (где КРР стал практически единственным исключением), а также исследования Трастузумаба Дерукстекана для различных типов опухолей в зависимости от статуса HER2. Эти исследования, а также регистрация препарата Пембролизумаб для пациентов с MSI-H- или tMB>10-опухолями на основании результатов исследования KEYNOTE-158 являются примерами так называемого «подхода, не зависящего от гистологии» (histology-agnostic method), когда терапия назначается лишь на основании наличия биомаркера, независимо от локализации опухоли.

Классическим примером histology-agnostic-биомаркера является транслокация NTRK. Гены семейства NTRK – NTRK1, NTRK2, NTRK3, – кодируют тропомиозин-рецепторные киназы TRKA, TRKB, TRKC соответственно. В норме у взрослого человека они экспрессируются на поверхности нервных клеток. Активируются нейротрофиновыми факторами роста, участвуют в регуляции боли, проприоцепции, аппетита и памяти. Транслокации в гене NTRK впервые были обнаружены еще в 1982 г. В результате слияния гена с различными партнерами образуется химерный белок, активация которого происходит даже в отсутствие сигналов от лигандов. Изначально обнаруженные при КРР и папиллярном раке щитовидной железы, перестройки NTRK при дальнейшем изучении были описаны при различных типах опухолей у взрослых и детей. В зависимости от их распространенности выделяют три группы. Высокая встречаемость слияния NTRK (более 90% случаев) отмечается у пациентов с такими редкими типами опухолей, как секреторная

карцинома молочной железы, инфантильная фибросаркома, аналог секреторной карциномы молочной железы из слюнных желез. Средняя распространенность (5–25%) отмечена у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, гастроинтестинальными опухолями и шпизоидными опухолями (редкий тип меланомы). Низкая распространенность (<5%, но обычно <1%) описана для пациентов с такими опухолями, как например, рак легкого, меланома, КРР, глиобластома и саркомы мягких тканей [63].

Учитывая такую разнообразную встречаемость, ученые разработали дизайн исследования типа «корзинка» для синтезированного в 2013 г. специфического ингибитора TRK-киназ Ларотректиниба, чтобы в полной мере оценить его эффективность при различных типах опухолей у взрослых и детей. Анализ когорты пациентов из трех исследований I и II фаз, получавших лечение с 2014 г., показал, что у 121 из 153 (79%) пациентов отмечался объективный ответ. Медиана длительности ответа составила 35,2 месяца, а медиана ВВП 28,3 месяца [64]. В результате в ноябре 2018 г. Ларотректиниб был одобрен FDA для лечения опухолей с транслокацией NTRK.

Другой ингибитор – Энтректиниб, – также активен против NTRK, но кроме того, он еще и блокирует транслокации ROS1 и ALK. По результатам анализа исследований I и II фаз, у пациентов со слиянием NTRK (N=54) частота объективных ответов составила 57%, медиана длительности ответов 11,2 месяца, медиана ВВП – 12,9 месяцев [65]. Для пациентов, у которых был диагностирован НМКРЛ с ROS1, частота ответов составила 58% с медианой длительности ответов 20,5 месяцев и медианой ВВП 15,7 месяцев [66]. В результате Энтректиниб был зарегистрирован в августе 2019 г. для лечения опухолей с транслокацией NTRK и НМКРЛ с перестройкой ROS1.

Несмотря на высокую эффективность перечисленных препаратов, их клиническая применимость остается ограниченной в связи с крайне низкой встречаемостью транслокаций NTRK. Поиск пациента с данной перестройкой сравним с поиском иголки в стоге сена, так как она встречается приблизительно в 0,3% случаев всех опухолей. Например, проанализировав материал более 295 000 пациентов с различными опухолями в лаборатории Foundation, NTRK смогли выявить лишь в 889 случаях среди 45 разных типов опухолей [67].

## PARP1-ингибиторы

Целое направление таргетной терапии обязано своим появлением не только достижениям в молекулярной биологии, но и нескольким счастливым случаям. Британский биолог Стив Джексон, недавно закончивший постдокторантуру в Калифорнийском университете, в 1991 г. вернулся в Кембридж, где возглавил научную группу института Гурдона. Основной задачей его команды было

изучение фундаментальных основ транскрипции генов. При изучении фермента, который связывался с ДНК, ученый обнаружил, что его активация происходит только в случае разрывов ДНК. Так он открыл ферменты Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), которые выполняли репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Вскоре Джексону пришла в голову идея разработать препарат, который блокировал бы процесс репарации ДНК. В то же самое время в Лондоне в Институте по изучению рака молекулярный биолог Алан Эшворт был основным исследователем в команде, занимавшейся изучением роли недавно открытых генов BRCA1 и BRCA2. Его лаборатория впоследствии определила роль BRCA2 в восстановлении двухцепочечных разрывов ДНК. Эта работа привела Эшворта к гипотезе, что дефекты репарации ДНК, связанные с мутациями BRCA, могут быть использованы в качестве лекарственной мишени. Эшворт и Джексон вскоре поняли, что пытаются решить одну и ту же проблему, но с разных точек зрения. Вместе они предсказали, что ингибиторы PARP, которые исследует Джексон, смогут убивать преимущественно раковые клетки, содержащие мутации BRCA, но при этом нормальные клетки будут щадить. Эта концепция получила название синтетической летальности. Синтетическая летальность возникает, когда мутация в двух аллелях генов приводит к гибели клетки, в то время как при мутации лишь в одной аллели клетка остается жизнеспособной. Поскольку блокада PARP приводит к возникновению одноцепочечных разрывов, во время репарации ДНК произойдет остановка репликативной вилки и начнется развитие уже двухцепочечных разрывов. В клетках с сохраненной аллелью произойдет репарация ДНК при помощи активных BRCA1 или BRCA2. В случае же опухолевой клетки, где утрачены обе аллели, двухцепочечные разрывы приведут к остановке клеточного цикла и гибели клетки.

В декабре 1997 г. Стив Джексон вместе с Cancer Research Technology и Кембриджским университетом основал компанию KuDOS, которая разработала несколько специфических и мощных ингибиторов белков репарации ДНК и принялась тесно сотрудничать с командой Эшворта в Лондоне, чтобы проверить эффективность данных препаратов на клеточных линиях с мутациями BRCA. Самым эффективным оказалось соединение KU-0059436. Положительные лабораторные результаты, полученные с использованием соединений KuDOS, не остались незамеченными крупными игроками фармацевтического рынка. В поисках возможности ускорить разработку онкологических препаратов, AstraZeneca в 2005 г. приобрела за 120 миллионов фунтов стерлингов KuDOS со всеми ее активами и начала клинические испытания препарата, дав ему название Олапариб. Исследования фазы I установили, что Олапариб безопасен в виде монотерапии в дозе 400 мг два раза в день. Значительный и стойкий ответ наблюдался

у пациентов с мутациями гена BRCA1 или BRCA2 с раком молочной железы, яичников или предстательной железы. Из 19 зарегистрированных носителей мутации у 9 (47,3%) был объективный ответ, что является высоким показателем с учетом того, что в когорту входили сильно предлеченные, устойчивые к химиотерапии пациенты [68]. Впоследствии были проведены исследования фазы II при распространенном BRCA1/2-мутированном раке молочной железы и яичников: частота ответа составила 41% у пациенток с РМЖ [69] и 52% в группе с заболеванием яичников [70]. В 2014 г. Олапариб был одобрен для лечения BRCA1- или BRCA2-мутированного рака яичников в четвертой линии. Вскоре показания к его применению были расширены до поддержки после первой линии химиотерапии на основании результатов исследования SOLO-1. Здесь Олапариб снижал риск прогрессирования заболевания или смерти на 70% по сравнению с плацебо у пациенток с распространенным раком яичников BRCA1 или BRCA2, у которых был полный или частичный ответ на химиотерапию на основе платины. В качестве поддерживающей терапии в комбинации с Бевацизумабом Олапариб изучался в исследовании PAOLA. Поддерживающая терапия Олапарибом и Бевацизумабом улучшила ВБП по сравнению с монотерапией Бевацизумабом в общей популяции пациентов, но особенно у пациентов с HRD (37,2 против 17,7 месяцев; ОР 0,33, 95% ДИ 0,25–0,45) [77]. HRD – это дефицит системы репарации путем гомологичной рекомбинации (Homologous recombination Repair Deficiency). Дефицит данной системы приводит к нарушению репарации ДНК, накоплению ошибок, увеличению геномной нестабильности. Тестирование на HRD было разработано компанией Myriad Genetic и позволило расширить показания к назначению PARP-ингибиторов.

Вслед за Олапарибом и другие PARP1-ингибиторы – Рукапариб и Нирапариб, – также показали эффективность в поддерживающей терапии рака яичников. Специфика последней заключалась в том, что увеличение выживаемости отмечалось во всех подгруппах, включая пациентов без мутаций BRCA, с наличием нарушений в генах гомологической репарации (HRR deficient), а также без нарушений (HRR proficient) [71].

Развитие PARP-ингибиторов затронуло и другие BRCA1- и BRCA2-мутированные опухоли. Приблизительно 5% пациенток с РМЖ являются носительницами герминальных мутаций в генах BRCA. Для лечения таких пациенток зарегистрировано два препарата. Олапариб в исследовании OlympiAD сравнивали со стандартной терапией у пациенток с герминальной мутацией BRCA и метастатическим РМЖ с отрицательным HER2, в ходе которой больные получали не более двух предыдущих линий химиотерапии по поводу метастатического заболевания. Медиана ВБП была значительно выше в группе Олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 месяцев против 4,2 месяцев;

отношение риска прогрессирования заболевания или смерти 0,58; 95% ДИ 0,43–0,80;  $P < 0,001$ ). Частота ответа составила 59,9% в группе Олапариба и 28,8% в группе стандартной терапии [72]. Еще один ингибитор PARP-1, Талазопариб, был одобрен для такого же показания на основании исследования EMBRACA. Следует отметить, что ни в исследовании OlympiAD, ни в исследовании EMBRACA не было продемонстрировано улучшения общей выживаемости. Тем не менее, эти результаты привели к одобрению регулирующими органами этих препаратов для лечения метастатического рака молочной железы с мутацией BRCA.

Предположив, что Олапариб может быть также эффективен в качестве адъювантной терапии, исследователи из команды AstraZeneca провели исследование OlympiA, где препарат назначался в течение одного года после стандартной операции, лучевой и химиотерапии. Лечение Олапарибом увеличивало безрецидивную выживаемость по сравнению с плацебо у пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы на ранней стадии высокого риска с герминальными мутациями BRCA1/2. Через 24 месяца наблюдения 85,9% пациентов, получавших адъювантную терапию Олапарибом, были живы и не имели рецидива инвазивного рака по сравнению с 77,1% пациентов, получавших плацебо. Трехлетняя отдаленная безрецидивная выживаемость составила 87,5% в группе Олапариба по сравнению с 80,4% в группе плацебо [73]. Эти многообещающие результаты привели к одобрению регулирующими органами Олапариба в качестве адъювантной терапии носителей мутаций BRCA1 или BRCA2.

До 30% пациентов с раком предстательной железы являются носителями мутаций генов, участвующих в репарации повреждений ДНК. Самыми распространенными являются BRCA2 и BRCA1, а также ATM. FDA одобрило два ингибитора PARP, Рукапариб и Олапариб, для лечения мужчин с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы на основании исследований TRITON2 и PROfound соответственно. Результаты исследования PROfound показали, что Олапариб снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 66% в сравнении с терапией Энзалутамидом или Абиратероном. В этом случае одобрение включало герминальные или соматические мутации BRCA1 или 2, а также мутации в гене ATM, для которых эффект был менее выражен [74]. Это исследование подверглось критике из-за того, что в контрольной группе пациенты, ранее уже получавшие гормонотерапию Энзалутамидом и Абиратероном, попадали в группу с заведомо малоэффективной терапией. TRITON2 было одногрупповым исследованием с частотой объективного ответа 44% у мужчин с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2. В 2023 г. на конференции ASCO GU были представлены результаты исследования TRITON3, в котором Рукапариб сравнивался с терапией на вы-

бор врача (Доцетаксел, Абиратерон или Энзалутамд) и показал увеличение медианы ВВП в подгруппе с мутациями BRCA – 11,2 месяца против 6,4 месяца (ОР 0,50; 95% ДИ 0,36–0,69) [75].

От 4 до 7% пациентов с раком поджелудочной железы имеют герминальные мутации в генах BRCA1/2. Олапариб был одобрен FDA в качестве поддерживающей терапии пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с герминальной мутацией BRCA, у которых заболевание не прогрессировало при химиотерапии первой линии на основе платины. Это решение было основано на исследовании III фазы POLO, которое показало преимущество Олапариба по сравнению с плацебо. Медиана ВВП при приеме ингибитора PARP составила 7,4 месяца по сравнению с 3,8 месяца при приеме плацебо (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,81;  $p = 0,0035$ ). Кроме того, через 2 года у 22,1% пациентов не было прогрессирования заболевания по сравнению с 9,6% у получавших плацебо [76].

Препараты, нарушающие репарацию одноцепочечных разрывов путем блокировки фермента PARP-1, в настоящее время приносят пользу пациентам с BRCA1- и BRCA2-мутированными опухолями, а также с опухолями, в которых отмечаются нарушения в генах гомологической репарации. Однако на этом потенциал этих препаратов не оканчивается. Его дальнейшее изучение будет основано на сочетании PARP1-ингибиторов с другими таргетными препаратами, цитостатиками или с чекпойнт-ингибиторами.

### CDK4/6-ингибиторы

Впервые циклины и циклин-зависимые киназы были открыты и описаны британскими учеными Полом Нерсом и Тимом Хантом, за что они получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2001 г. Тим Хант обнаружил первый циклин в начале 1980-х гг. во время опытов с икрой лягушек и морских ежей. Позднее циклины были найдены и в других живых существах, и оказалось, что эти белки мало изменились в ходе эволюции. В 1987 г. Пол Нерс выделил ген циклин-зависимых киназ из клеток человека.

Циклины названы так потому, что их концентрация периодически изменяется в соответствии со стадиями клеточного цикла – в частности, падает перед началом деления клетки. Циклины представляют собой белки, которые контролируют переход клетки от одной стадии клеточного цикла к другой путем активации ферментов – циклин-зависимых киназ (CDK). Нарушение регуляции клеточного цикла, вызванное сверхэкспрессией или мутациями с усилением функций CDK, отмечается при многих онкологических заболеваниях. При раке молочной железы нарушение регуляции этого процесса приводит к пролиферативному стимулу, и значительную роль в этом механизме играет сверхэкспрессия циклина D. Поэтому были предприняты попытки разработать препараты, блокирующие CDK4/6 и тем самым позво-

ляющие предотвратить переход клетки из G1-фазы в S, а также избежать развития гормонорезистентности.

Препараты первых двух поколений показали низкую эффективность вкпе с высокой токсичностью, и лишь ингибиторы CDK третьего поколения оказались способны селективно блокировать CDK4/6 с высокой эффективностью и сниженной токсичностью [78]. Это такие препараты, как Палбоциклиб, Рибоциклиб, Абемациклиб. Они были одобрены FDA, соответственно, в феврале 2015, марте 2017 и сентябре 2017 гг. Ингибиторы CDK4/6 изучались в комбинации либо с ингибиторами ароматазы (ИА) в качестве терапии первой линии при гормон-положительном метастатическом раке молочной железы, либо с Фулвестрантом в качестве терапии второй линии. В обоих случаях добавление ингибиторов CDK4/6 значительно улучшало выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с результатами только эндокринной терапии. Эти крупные рандомизированные исследования показывают поразительно схожие эффекты трех имеющих в продаже ингибиторов CDK4/6 в отношении продления выживаемости без прогрессирования заболевания при эндокринной терапии как первой, так и второй линии. Палбоциклиб и Рибоциклиб связаны с повышенным риском нейтропении, а Абемациклиб чаще вызывает диарею.

Рибоциклиб продемонстрировал увеличение общей выживаемости при добавлении к ИА или ИА+овариальной супрессии в исследованиях MONALEESA-2 (64 месяца по сравнению с 51 месяцем, ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93) [79] и MONALEESA-7 (58 месяцев по сравнению с 48 месяцами, ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96) [80].

Палбоциклиб не продемонстрировал улучшения ОВ в исследовании PALOMA-2 (54 месяца против 51 месяца, ОР 0,96, 95% ДИ 0,78–1,2) [81], что может быть связано с утерей большого количества данных о динамическом наблюдении, которые не были сбалансированы между группами. Тем не менее, анализ данных клинической практики, основанный на протоколах лечения 2888 пациенток, показал увеличение ОВ в группе таргетной терапии более чем на 14 месяцев [82].

Для Абемациклиба был представлен только промежуточный анализ данных по ОВ из исследования MONARCH 3 [83], который показал тенденцию к увеличению ОВ при добавлении Абемациклиба к ИА (67 против 55 месяцев, ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97), но общая выживаемость пока не достигла статистической значимости. Окончательный анализ выживаемости – дело будущего.

На основании результатов исследования monarchE Абемациклиб был также одобрен в качестве адъювантной терапии пациентам, у которых обнаружен рак молочной железы с высоким риском, поражение лимфатических узлов, гормон-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы. Паци-

енты в группе Абемациклиба+эндокринной терапии имели улучшение выживаемости без инвазивного заболевания (IDFS) по сравнению с группой, получавшей только эндокринную терапию (трехлетние показатели IDFS 89% и 83% соответственно; ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,82). Показатели отдаленной безрецидивной выживаемости через три года составили 90% и 86% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83) соответственно [84]. Добавление же Палбоциклиба к адъювантной эндокринной терапии в исследовании PALLAS, напротив, не улучшило IDFS. Результаты исследования Рибоциклиба в адъювантном режиме NATALEE будут представлены на ASCO2023, однако в компанию Novartis уже сообщили о том, что исследование достигло положительного результата при промежуточном анализе, демонстрируя клинически значимую пользу в широкой популяции пациентов с ранним раком молочной железы.

Появление CDK4/6-ингибиторов изменило наш подход к лечению гормон-позитивного РМЖ. Если ранее в случае висцерального криза не возникало сомнений, что пациентка нуждается в назначении химиотерапии, то сейчас, на основании результатов исследования RIGHT Choice, уже есть доказательства преимущества назначения гормонотерапии в комбинации с CDK4/6-ингибитором (конкретно в этом исследовании – с Рибоциклибом), – выживаемость без прогрессирования, первичная конечная точка, была значительно выше в группе Рибоциклиба плюс гормонотерапии (24,0 против 12,3 мес. в группе химиотерапии; ОР 0,54; P=0,0007). Частота объективных ответов была одинаковой в обеих группах (65,2% против 60,0%).

Лечение пациенток после прогрессирования на терапии CDK4/6-ингибиторами остается нерешенной проблемой. К сожалению, довольно часто опухоли у таких пациенток становятся крайне агрессивными, они нечувствительны к какому бы то ни было допустимому лечению.

Одним из подходов, который описан в литературе, является продолжение таргетной терапии CDK4/6-ингибиторами даже после прогрессирования. Такой подход обеспечивает снижение риска прогрессирования на 52% по сравнению с прекращением терапии в исследовании реальной клинической практики [85].

Для пациенток с наличием мутации в гене PIK3CA доступной опцией является назначение комбинации Фулвестрант+Алпелисиб. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет решающую роль в опосредовании клеточного роста, выживания и ангиогенеза. Мутации в компонентах пути PI3K часто наблюдаются при гормон-положительном раке молочной железы. В частности, мутации в PIK3CA, которые кодируют альфа-изоформу каталитической субъединицы PI3K, обнаруживаются более чем в 40% случаев гормон-положительного рака молочной железы. В исследовании III фазы с участием 572 пациенток в постменопаузе с



распространенным раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам (при том, что все они ранее получали ИА по поводу локального или распространенного заболевания), Алпелисиб в сочетании с Фулвестрантом улучшал ВВП по сравнению с монотерапией Фулвестрантом среди пациенток с мутациями PIK3CA (11,0 месяцев против 5,7 месяцев; ОР 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85) [86]. Медиана ОВ составила 39 месяцев для комбинации Алпелисиба и Фулвестранта и 31 месяц для группы Плацебо+Фулвестрант (ОР 0,86, 95% ДИ 0,64–1,15). Однако в это исследование было включено ограниченное число пациенток, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6. Результаты исследования фазы II для пациенток с мутациями PIK3CA и предшествующим лечением ингибиторами ИА+CDK4/6 свидетельствуют об активности Фулвестранта и Алпелисиба в этой популяции, при этом примерно у 50% пациенток не наблюдалось прогрессирования через шесть месяцев лечения [87].

Для пациенток без мутаций в гене PIK3CA вариантом продолжения терапии является комбинация Эверолимус+Экземестан. Преимущество добавления Эверолимуса к Экземестану по сравнению с одним Экземестаном было продемонстрировано в исследовании BOLERO-2 [88]: в нем приняли участие 724 женщины, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне приема Анастрозола. Пациентки, рандомизированные в группу комбинации, продемонстрировали улучшение ВВП (7 месяцев против 3 месяцев; ОР 0,45, 95% ДИ 0,35–0,54) и частоту объективных ответов (9,5% против 0,4% процентов) по сравнению с теми, кто получал только Экземестан, хотя разницы в ОВ не было (31 месяц против 26,6 месяца; ОР 0,89, 95% ДИ 0,73–1,10). Также следует упомянуть, что эта комбинация изучалась только у пациенток с прогрессированием заболевания после ИА, но не после комбинации ИА с ингибиторами CDK 4/6.

Эверолимус относится к классу препаратов mTOR, который заслуживает отдельного упоминания. Механическая мишень рапамицина (mTOR) представляет собой протеинкиназу, регулирующую рост, выживание, метаболизм и иммунитет клеток. Повышенная активация mTOR наблюдается при многих видах опухолей из-за мутаций, приводящих к усилению и/или потере функции в онкогенах (таких как PI3K, AKT, RAS), и генах-супрессорах опухолей (PTEN, LKB1 или TSC1/2), которые являются вышестоящими регуляторами mTOR. Активация mTOR способствует росту опухоли и метастазированию, а также приводит к развитию резистентности к различным противоопухолевым препаратам. Первый ингибитор mTOR –

Сиролимус (Рапамицин) первоначально был обнаружен как противогрибковый метаболит, продуцируемый *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы острова Пасхи (также известного как Рапа-Нуи) в начале 1970-х гг. Позже этот бактериальный макролид стали предпочитать в качестве иммунодепрессанта для пациентов с трансплантацией почки.

Два водорастворимых производных Сиролимуса – Темсиролимус и Эверолимус, – были одобрены FDA в 2007 и 2009 гг. для лечения распространенного рака почки. В 2011 г. FDA одобрило применение Эверолимуса у пациентов с прогрессирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

## Заключение

Появление таргетной терапии в конце XX в. произвело настоящую революцию в лечении рака. Благодаря появлению «волшебных пуль» против рака ранее неизлечимые опухоли становились эффективно и длительно контролируемы, а прогноз многих пациентов изменился самым радикальным образом.

Тем не менее, у применения таргетной терапии остается ряд нерешенных проблем. Во-первых, это развитие резистентности, которое заставляет онкологов как бы догонять опухоль, изобретая все новые поколения препаратов, по аналогии с бактериями, научившимися приобретать резистентность к антибиотикам. Вторым недостатком этого вида лечения является необходимость постоянного воздействия на мишень, так как большинство таргетных препаратов лишь переводит опухоль в неактивное состояние, при этом не излечивая полностью. В-третьих, таргетная терапия зачастую требует выполнения сложных диагностических тестов, будь то иммуногистохимия или молекулярно-генетический тест, – все это требует ожидания и порой задерживает начало лечения. В-четвертых, таргетные препараты являются довольно дорогими и оказывают большую нагрузку на систему здравоохранения в виде финансовой токсичности. Как показал анализ, опубликованный в журнале американской медицинской ассоциации, только 8,33% пациентов подходят для назначения таргетной терапии, и лишь 4,9% всех пациентов получают преимущество от назначения таргетной терапии [89].

Учитывая все большее распространение всестороннего тестирования пациентов на наличие биомаркеров, появление все новых таргетных препаратов, а также активное развитие нового направления – конъюгированных антител, – таргетная терапия, несомненно, будет с каждым годом помогать все большему количеству пациентов.

## Список литературы

1. *Varmus H.E., Vogt P.K., Bishop J.M.* The Classic: Integration of Deoxyribonucleic Acid Specific for Rous Sarcoma Virus after Infection of Permissive and Nonpermissive Hosts: (RNA tumor viruses/reassociation kinetics/duck cells) // *Clinical orthopaedics and related research.* – 2008. – Т. 466. – С. 2031–2038.

2. Knudson Jr A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1971. – Т. 68. – № 4. – С. 820–823.
3. Padhy L.C., Shib C., Cowing D., Finkelstein R., & Weinberg R.A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas // Cell. – 1982. – Т. 28. – № 4. – С. 865–871.
4. Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L., Decker S.J., Drebin J.A., Greene M.I., Weinberg R.A. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen // Nature. – 1984. – Vol. 312 – 513–516.
5. Ullrich A., Coussens L., Hayflick J.S., Dull T.J., Gray A., Tam A.W., ... & Seeburg P.H. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells // Nature. – 1984. – Т. 309. – № 5967. – С. 418–425.
6. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., & McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. – 1987. – Т. 235. – № 4785. – С. 177–182.
7. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // Nature. – 1975. – Т. 256. – № 5517. – С. 495–497.
8. Carter P., Presta L.E.N., Gorman C.M., Ridgway J.B., Henner D., Wong W.L., ... & Shepard H.M. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1992. – Т. 89. – № 10. – С. 4285–4289.
9. Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Brian Leyland-Jones, M.D., Steven Shak, M.D., Hank Fuchs, M.D., Virginia Paton, Pharm.D., Alex Bajamonde, Ph.D., Thomas Fleming, Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Janet Wolter, M.D., Mark Pegram, M.D., Jose Baselga, M.D., and Larry Norton, M.D. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // New England journal of medicine. – 2001. – Т. 344. – № 11. – С. 783–792.
10. Miller R.A., Maloney D.G., Warnke R., & Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody // New England Journal of Medicine. – 1982. – Т. 306. – № 9. – С. 517–522.
11. Anderson K.C., Bates M.P., Slaughenbaupt B.L., Pinkus G.S., Schlossman S.F., & Nadler L.M. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. – 1984.
12. Press O.W., Appelbaum F., Ledbetter J.A., Martin P.J., Zarling J., Kidd P., & Thomas E.D. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. – 1987.
13. Druker B.J.I, Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells // Nature medicine. – 1996. – Т. 2. – № 5. – С. 561–566.
14. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Т. 100. – № 1. – С. 57–70.
15. Michael S. O'Reilly, Thomas Boehm, Yuen Shing, Naomi Fukai, George Vassios, William S Lane, Evelyn Flynn, James R Birkhead, Bjorn R Olsen, Judab Folkman. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth // Cell. – 1997. – Т. 88. – № 2. – С. 277–285.
16. Ferrara N., Henzel W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells // Biochemical and biophysical research communications. – 1989. – Т. 161. – № 2. – С. 851–858.
17. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., & Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo // Nature. – 1993. – Т. 362. – № 6423. – С. 841–844.
18. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., & Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nature reviews Drug discovery. – 2004. – Т. 3. – № 5. – С. 391–400.
19. Herbert Hurwitz 1, Louis Febrenbacher, William Novotny, Thomas Cartwright, John Hainsworth, William Heim, Jordan Berlin, Ari Baron, Susan Griffing, Eric Holmgren, Napoleone Ferrara, Gwen Fyfe, Beth Rogers, Robert Ross, Fairouz Kabbinnar. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New England journal of medicine. – 2004. – Т. 350. – № 23. – С. 2335–2342.
20. Jain R.K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy // Nature medicine. – 2001. – Т. 7. – № 9. – С. 987–989.
21. Ciciola P., Cascetta P., Bianco C., Formisano L., & Bianco, R. Combining immune checkpoint inhibitors with anti-angiogenic agents // Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 675.
22. Masui H., Kawamoto T., Sato J. D., Wolf B., Sato G., & Mendelsohn J. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies // Cancer research. – 1984. – Т. 44. – № 3. – С. 1002–1007.
23. Goldstein, N. I., Prewett, M., Zuklys, K., Rockwell, P., & Mendelsohn, J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 1995. – Т. 1. – № 11. – С. 1311–1318.
24. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D., Bleiberg H., Santoro A., Bets D., Mueser M., Harstrick A., Verslype C., Chau I., Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // New England journal of medicine. – 2004. – Т. 351. – № 4. – С. 337–345.
25. Carteni G., Fiorentino R., Vecchione L., Chiurazzi B., & Battista C. Panitumumab a novel drug in cancer treatment // Annals of oncology. – 2007. – Т. 18. – С. vi16–vi21.
26. Lievre A., Bachet J.B., Le Corre D., Boige V., Landi B., Emile J.F., Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // Cancer research. – 2006. – Т. 66. – № 8. – С. 3992–3995.

27. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Journal of clinical oncology*. – 2023. – T. 41. – № 6. – C. 1162–1171.
28. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch Jr T.J., Prager D., Belani C.P., Schiller J.H., Kelly K., Spiridonidis H., Sandler A., Albain K.S. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial // *Jama*. – 2003. – T. 290. – № 16. – C. 2149–2158.
29. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H., Natale R.B., Miller V., Manegold C., Scagliotti G.V., Rosell R., Oliff I., Reeves J.A., Wolf M.K. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – T. 22. – C. 785–794.
30. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // *New England journal of medicine*. – 2005. – T. 353. – № 2. – C. 123–132.
31. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – T. 350. – № 21. – C. 2129–2139.
32. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. – 2004. – T. 304. – № 5676. – C. 1497–1500.
33. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chiu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – T. 361. – № 10. – C. 947–957.
34. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *New England journal of medicine*. – 2018. – T. 378. – № 2. – C. 113–125.
35. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S.I., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature*. – 2007. – T. 448. – № 7153. – C. 561–566.
36. Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer // *Cell*. – 2007. – T. 131. – № 6. – C. 1190–1203.
37. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Abn J.S., Kim D.W., Ou S.H., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zejher A. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – T. 377. – № 9. – C. 829–838.
38. Camidge R., Kim H.R., Abn M.J., Yang J.H., Han J.Y., Hochmair M.J., Lee K.H., Delmonte A., Campelo M.G., Kim D.W., Griesinger F. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial // *Annals of oncology*. – 2019. – T. 30. – C. ix195–ix196.
39. Solomon B., Bauer T., Mok T., Liu G., Mazieres J., de Marinis F., Goto Y., Kim D.W., Wu Y.L., Dvorkin M., Jassem J. Abstract CT223: updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Cancer Research*. – 2022. – T. 82. – № 12 Supplement. – C. CT223–CT223.
40. Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.J., Kim D.W., Camidge D.R., Solomon B.J., Varella-Garcia M., Iafrate A.J., Shapiro G.I., Usari T., Wang S.C. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 // *Annals of Oncology*. – 2019. – T. 30. – № 7. – C. 1121–1126.
41. Drilon A., Jenkins C., Iyer S., Schoenfeld A., Keddy C., Davare M.A. ROS1-dependent cancers—biology, diagnostics and therapeutics // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2021. – T. 18. – № 1. – C. 35–55.
42. Wolf J., Seto T., Han J.Y., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J., Tan D.S., Hida T., de Jonge M., Orlov S.V., Smit E.F. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – T. 383. – № 10. – C. 944–957.
43. Paik P.K., Felip E., Veillon R., Sakai H., Cortot A.B., Garassino M.C., Mazieres J., Viteri S., Senellart H., Van Meerbeek J., Raskin J. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – T. 383. – № 10. – C. 931–943.
44. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer Jr C.E., Davidson N.E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P.A., Swain S.M. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2005. – T. 353. – № 16. – C. 1673–1684.
45. Nabta R., Hung M.C., Esteva F.J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells // *Cancer research*. – 2004. – T. 64. – № 7. – C. 2343–2346.
46. Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer research*. – 2009. – T. 69. – № 24. – C. 9330–9336.
47. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Ob D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2012. – T. 367. – № 19. – C. 1783–1791.

48. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Т. 380. – № 7. – С. 617–628.
49. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2010. – Т. 376. – № 9742. – С. 687–697.
50. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Yañez P., Li N., Lonardi S., Kolesnik O., Barajas O., Bai Y., Shen L., Tang Y., Wyrwicz L.S. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer // *Nature*. – 2021. – Т. 600. – № 7890. – С. 727–730.
51. Flaberty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 363. – № 9. – С. 809–819.
52. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – № 26. – С. 2507–2516.
53. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., Jouary T., Gutzmer R., Millward M., Rutkowski P., Blank C.U., Miller W.H., Kaempgen E., Martín-Algarra S. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2012. – Т. 380. – № 9839. – С. 358–365.
54. Flaberty K.T., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Milhem M., Demidov L.V., Hassel J.C., Rutkowski P., Mohr P., Dummer R. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Т. 367. – № 2. – С. 107–114.
55. Kim K.B., Kefford R., Pavlick A.C., Infante J.R., Ribas A., Sosman J.A., Fecher L.A., Millward M., McArthur G.A., Hwu P., Gonzalez R. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Т. 31. – № 4. – С. 482.
56. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., De La Cruz-Merino L. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Т. 371. – № 20. – С. 1867–1876.
57. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Grob J.J., Chiarion Sileni V. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Т. 371. – № 20. – С. 1877–1888.
58. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liskay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Chiarion-Sileni V. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Т. 19. – № 5. – С. 603–615.
59. Prabhakar A., Sun C., Huang S., Di Nicolantonio F., Salazar R., Zecchin D., Beijersbergen R.L., Bardelli A., Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature*. – 2012. – Т. 483. – № 7387. – С. 100–103.
60. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E., Schellens J.H., Yoshino T., Bendell J.C., Hollebecque A., McRee A.J., Siena S., Middleton G., Muro K. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer // *Cancer discovery*. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 428–443.
61. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., Yaeger R., Wasan H., Yoshino T., Desai J., Ciardiello F., Loupakis F., Hong Y.S., Steeghs N. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Т. 39. – № 4. – С. 273.
62. Salama A.K., Li S., Macrae E.R., Park J.I., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., Chen H.X., Gray R.J., McShane L.M., Rubinstein L.V., Patton D. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Т. 38. – № 33. – С. 3895.
63. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2018. – Т. 15. – № 12. – С. 731–747.
64. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrborn K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N., Mascarenhas L. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Т. 21. – № 4. – С. 531–540.
65. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 271–282.
66. Drilon A., Chiu C.H., Fan Y., Cho B.C., Lu S., Abn M.J., Krebs M.G., Liu S.V., John T., Otterson G.A., Tan D.S. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC // *JTO Clinical and Research Reports*. – 2022. – Т. 3. – № 6. – С. 100332.
67. Westphalen C.B., Krebs M.G., Le Tourneau C., Sokol E.S., Maund S.L., Wilson T.R., Jin D.X., Newberg J.Y., Fabrizio D., Veronese L., Thomas M. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population // *NPJ Precision Oncology*. – 2021. – Т. 5. – № 1. – С. 69.

68. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O'Connor M.J., Ashworth A. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Т. 361. – № 2. – С. 123–134.
69. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N., Friedlander M., Arun B., Loman N., Schmutzler R.K., Wardley A. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial // *The Lancet*. – 2010. – Т. 376. – № 9737. – С. 235–244.
70. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M., Scott C., Weitzel J.N., Oaknin A., Loman N., Lu K. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *The Lancet*. – 2010. – Т. 376. – № 9737. – С. 245–251.
71. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Т. 381. – № 25. – С. 2391–2402.
72. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Т. 377. – № 6. – С. 523–533.
73. Tutt A.N., Garber J.E., Kaufman B., Viale G., Fumagalli D., Rastogi P., Gelber R.D., de Azambuja E., Fielding A., Balmaña J., Domchek S.M. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Т. 384. – № 25. – С. 2394–2405.
74. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., Chi K.N., Sartor O., Agarwal N., Olmos D., Thiery-Vuillemin A. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Т. 382. – № 22. – С. 2091–2102.
75. Fizazi K., Piulats J.M., Reaume M.N., Ostler P., McDermott R., Gingerich J.R., Pintus E., Sridhar S.S., Bambury R.M., Emmenegger U., Lindberg H. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Т. 388. – № 8. – С. 719–732.
76. Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D.Y., Reinacher-Schick A. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Т. 381. – № 4. – С. 317–327.
77. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérold D., González-Martín A., Berger R., Fujiwara K., Vergote I., Colombo N., Mäenpää J., Selle F. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Т. 381. – № 25. – С. 2416–2428.
78. Ammazalorso A., Agamennone M., De Filippis B., Fantacuzzi M. Development of CDK4/6 inhibitors: A five years update // *Molecules*. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 1488.
79. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Т. 386. – № 10. – С. 942–950.
80. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva-Vazquez R. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2019. – Т. 381. – № 4. – С. 307–316.
81. Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A., Walshe J.M., Martin M., Chavez Mac Gregor M., Bananis E., Gauthier E.R. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+ LET) versus placebo plus letrozole (PBO+ LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2 // *Journal of Clinical Oncology* – 2022.
82. Rugo H.S., Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Chen C., Layman R.M., Cristofanilli M., Torres M.A., Curigliano G., Finn R.S. 169P Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis // *Annals of Oncology*. – 2022. – Т. 33. – С. S202.
83. Goetz M.P., Toi M., Huober J., Sohn J., Tredan O., Park I.H., Campone M., Chen S.C., Sanchez L.M., Paluch-Shimon S., van Hal G. LBA15 MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC) // *Annals of Oncology*. – 2022. – Т. 33. – С. S1384.
84. Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolaney S.M., Sbao Z.M., Fasching P.A., Huang C.S., Jaliffe G.G., Tryakin A., Goetz M.P., Rugo H.S. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study // *Annals of Oncology*. – 2021. – Т. 32. – № 12. – С. 1571–1581.
85. Martin J.M., Handorf E.A., Montero A.J., Goldstein L.J. Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data // *The Oncologist*. – 2022. – Т. 27. – № 6. – С. 441–446.
86. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A., Rubovszky G., Yamashita T., Kaufman B., Lu Y.S., Inoue K. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1 // *Annals of Oncology*. – 2021. – Т. 32. – № 2. – С. 208–217.
87. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P., Park Y.H., Prat A., Bachelot T., Juric D., Turner N. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Т. 22. – № 4. – С. 489–498.

88. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F., Ito Y., Noguchi S., Perez A., Rugo H.S., Deleu I., Burris III H.A. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 // *Annals of oncology*. – 2014. – Т. 25. – № 12. – С. 2357–2362.

89. Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology // *JAMA oncology*. – 2018. – Т. 4. – № 8. – С. 1093–1098.

## Reference

1. Varmus H.E., Vogt P.K., Bishop J.M. The Classic: Integration of Deoxyribonucleic Acid Specific for Rous Sarcoma Virus after Infection of Permissive and Nonpermissive Hosts: (RNA tumor viruses/reassociation kinetics/duck cells). *Clinical orthopaedics and related research*. 2008 Sep; 466(9): 2031-8. Doi: 10.1007/s11999-008-0355-8. PMID: 18597148.

2. Knudson Jr A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971 Apr; 68(4): 820-3. Doi: 10.1073/pnas.68.4.820. PMID: 5279523.

3. Padhy L.C., Shih C., Cowing D., Finkelstein R., & Weinberg R. A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell*. 1982 Apr; 28(4): 865-71. Doi: 10.1016/0092-8674(82)90065-4. PMID: 7094016.

4. Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L., Decker S.J., Drebin J.A., Greene M.I., Weinberg R.A. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984 Dec; 312(5994): 513-6. Doi: 10.1038/312513a0. PMID: 6095109.

5. Ullrich A., Coussens L., Hayflick J.S., Dull T.J., Gray A., Tam A.W., ... & Seeburg P.H. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature*. 1984; 309(5967):418-25. Doi: 10.1038/309418a0. PMID: 6328312.

6. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., & McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9; 235(4785): 177-82. Doi: 10.1126/science.3798106. PMID: 3798106.

7. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 Aug 7; 256(5517): 495-7. Doi: 10.1038/256495a0. PMID: 1172191.

8. Carter P., Presta L.E.N., Gorman C.M., Ridgway J.B., Henner D., Wong W.L., ... & Shepard H.M. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 15; 89(10): 4285-9. Doi: 10.1073/pnas.89.10.4285. PMID: 1350088.

9. Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Brian Leyland-Jones, M.D., Steven Shab, M.D., Hank Fuchs, M.D., Virginia Paton, Pharm.D., Alex Bajamonde, Ph.D., Thomas Fleming, Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Janet Wolter, M.D., Mark Pegram, M.D., Jose Baselga, M.D., and Larry Norton, M.D. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*. 2001 Mar 15; 344(11): 783-92. Doi: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.

10. Miller R.A., Maloney D.G., Warnke R., & Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *New England Journal of Medicine*. 1982 Mar 4; 306(9): 517-22. Doi: 10.1056/NEJM198203043060906. PMID: 6173751.

11. Anderson K.C., Bates M.P., Slaughenbaupt B.L., Pinkus G.S., Schlossman S.F., & Nadler L.M. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984 Jun; 63(6): 1424-33. PMID: 6609729.

12. Press O.W., Appelbaum F., Ledbetter J.A., Martin P.J., Zarling J., Kidd P., & Thomas E.D. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. – 1987. *Blood*. 1987 Feb; 69(2): 584-91. PMID: 3492224.

13. Druker B.J.I., Tamura S., Buchdunger E., Obno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nature medicine*. 1996 May; 2(5): 561-6. Doi: 10.1038/nm0596-561. PMID: 8616716.

14. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7; 100(1): 57-70. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.

15. Michael S. O'Reilly, Thomas Boehm, Yuen Shing, Naomi Fukai, George Vasios, William S. Lane, Evelyn Flynn, James R. Birkhead, Bjorn R. Olsen, Judah Folkman. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997 Jan 24; 88(2): 277-85. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81848-6. PMID: 9008168.

16. Ferrara N., Henzel W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989 Jun 15; 161(2): 851-8. Doi: 10.1016/0006-291x(89)92678-8. PMID: 2735925.

17. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., & Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993 Apr 29; 362(6423): 841-4. Doi: 10.1038/362841a0. PMID: 7683111.

18. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., & Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature reviews Drug discovery*. 2004 May; 3(5): 391-400. Doi: 10.1038/nrd1381. PMID: 15136787.

19. Herbert Hurwitz 1, Louis Febrenbacher, William Novotny, Thomas Cartwright, John Hainsworth, William Heim, Jordan Berlin, Ari Baron, Susan Griffing, Eric Holmgren, Napoleone Ferrara, Gwen Fyfe, Beth Rogers, Robert Ross, Fairouz Kabbavar. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004 Jun 3; 350(23): 2335-42. Doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
20. Jain R.K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nature medicine*. 2001 Sep; 7(9): 987-9. Doi: 10.1038/nm0901-987. PMID: 11533692.
21. Ciciola P., Cascetta P., Bianco C., Formisano L., & Bianco R. Combining immune checkpoint inhibitors with anti-angiogenic agents. *Journal of clinical medicine*. 2020 Mar; 9(3): 675. Doi: 10.3390/jcm9030675. PMID: 32138216.
22. Masui H., Kawamoto T., Sato J. D., Wolf B., Sato G., & Mendelsohn J. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer research*. 1984 Mar; 44(3): 1002-7. PMID: 6318979.
23. Goldstein, N. I., Prewett, M., Zuklys, K., Rockwell, P., & Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1995 Nov; 1(11): 1311-8. PMID: 9815926.
24. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D., Bleiberg H., Santoro A., Bets D., Mueser M., Harstrick A., Verslype C., Chou I., Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004 Jul 22; 351(4): 337-45. Doi: 10.1056/NEJMoa033025. PMID: 15269313.
25. Carteni G., Fiorentino R., Vecchione L., Chiurazzi B., & Battista C. Panitumumab a novel drug in cancer treatment. *Annals of oncology*. 2007 Jun; 18 Suppl 6: vi16-21. Doi: 10.1093/annonc/mdm218. PMID: 17591813.
26. Lievre A., Bachel J.B., Le Corre D., Boige V., Landi B., Emile J.F., Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer research*. 2006 Apr 15; 66(8): 3992-5. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191. PMID: 16618717.
27. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2023 Feb 20; 41(6): 1162-71. Doi: 10.1200/JCO.22.02499. PMID: 36791474.
28. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch Jr T.J., Prager D., Belani C.P., Schiller J.H., Kelly K., Spiridonidis H., Sandler A., Albain K.S. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Jama*. 2003 Oct 22; 290(16): 2149-58. Doi: 10.1001/jama.290.16.2149. PMID: 14570950.
29. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H., Natale R.B., Miller V., Manegold C., Scagliotti G.V., Rosell R., Oliff I., Reeves J.A., Wolf M.K. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22: 785-94. Doi: 10.1200/JCO.2004.07.215. PMID: 14990633.
30. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*. 2005 Jul 14; 353(2): 123-32. Doi: 10.1056/NEJMoa050753. PMID: 16014882.
31. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*. 2004 May 20; 350(21): 2129-39. Doi: 10.1056/NEJMoa040938. PMID: 15118073.
32. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4; 304(5676): 1497-500. Doi: 10.1126/science.1099314. PMID: 15118125.
33. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 3; 361(10): 947-57. Doi: 10.1056/NEJMoa0810699. PMID: 19692680.
34. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*. 2018 Jan 11; 378(2): 113-25. Doi: 10.1056/NEJMoa1713137. PMID: 29151359.
35. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S.L., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2; 448(7153): 561-6. Doi: 10.1038/nature05945. PMID: 17625570.
36. Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14; 131(6): 1190-203. Doi: 10.1016/j.cell.2007.11.025. PMID: 18083107.
37. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Abn J.S., Kim D.W., Ou S.H., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeaiter A. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 31; 377(9): 829-38. Doi: 10.1056/NEJMoa1704795. PMID: 28586279.
38. Camidge R., Kim H.R., Abn M.J., Yang J.H., Han J.Y., Hochmair M.J., Lee K.H., Delmonte A., Campelo M.G., Kim D.W., Griesinger F. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. *Annals of oncology*. 2019 Nov 1; 30: ix195-6.

39. Solomon B., Bauer T., Mok T., Liu G., Mazieres J., de Marinis F., Goto Y., Kim D.W., Wu Y.L., Dvorkin M., Jassem J. Abstract CT223: updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research*. 2022 Jun 15; 82(12 Supplement): CT223-. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-CT223.
40. Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.J., Kim D.W., Camidge D.R., Solomon B.J., Varella-Garcia M., Iafrate A.J., Shapiro G.I., Usari T., Wang S.C. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2019 Jul 1; 30(7): 1121-6. Doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071.
41. Drilon A., Jenkins C., Iyer S., Schoenfeld A., Keddy C., Davare M.A. ROS1-dependent cancers—biology, diagnostics and therapeutics. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021 Jan; 18(1): 35-55. Doi: 10.1038/s41571-020-0408-9. PMID: 32760015.
42. Wolf J., Seto T., Han J.Y., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J., Tan D.S., Hida T., de Jonge M., Orlov S.V., Smit E.F. Capmatinib in MET exon 14–mutated or MET-amplified non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 3; 383(10): 944-57. Doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 3287758.
43. Paik P.K., Felip E., Veillon R., Sakai H., Cortot A.B., Garassino M.C., Mazieres J., Viteri S., Senellart H., Van Meerbeeck J., Raskin J. Tepotinib in non–small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 3; 383(10): 931-43. Doi: 10.1056/NEJMoa2004407. PMID: 32469185.
44. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer Jr C.E., Davidson N.E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P.A., Swain S.M. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England journal of medicine*. 2005 Oct 20; 353(16): 1673-84. Doi: 10.1056/NEJMoa052122. PMID: 16236738.
45. Nabita R., Hung M.C., Esteva F.J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer research*. 2004 Apr 1; 64(7): 2343-6. Doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3856. PMID: 15059883.
46. Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*. 2009 Dec 15; 69(24): 9330-6. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4597. PMID: 19934333.
47. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Ob D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine*. 2012 Nov 8; 367(19): 1783-91. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124. PMID: 23020162.
48. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Feb 14; 380(7): 617-28. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017. PMID: 30516102.
49. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Aug 28; 376(9742): 687-97. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. PMID: 20728210.
50. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Yañez P., Li N., Lonardi S., Kolesnik O., Barajas O., Bai Y., Shen L., Tang Y., Wyrwicz L.S. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021 Dec 23; 600(7890): 727-30. Doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. PMID: 34912120.
51. Flaberty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 26; 363(9): 809-19. Doi: 10.1056/NEJMoa1002011. PMID: 20818844.
52. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 30; 364(26): 2507-16. Doi: 10.1056/NEJMoa1103782. PMID: 21639808.
53. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., Jouary T., Gutzmer R., Millward M., Rutkowski P., Blank C.U., Miller W.H., Kaempgen E., Martín-Algarra S. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jul 28; 380(9839): 358-65. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X. PMID: 22735384.
54. Flaberty K.T., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Milhem M., Demidov L.V., Hassel J.C., Rutkowski P., Mohr P., Dummer R. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jul 12; 367(2): 107-14. Doi: 10.1056/NEJMoa1203421. PMID: 22663011.
55. Kim K.B., Kefford R., Pavlick A.C., Infante J.R., Ribas A., Sosman J.A., Fecher L.A., Millward M., McArthur G.A., Hwu P., Gonzalez R. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Feb 2; 31(4): 482. Doi: 10.1200/JCO.2012.43.5966. PMID: 23248257.
56. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Lischkay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., De La Cruz-Merino L. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 13; 371(20): 1867-76. Doi: 10.1056/NEJMoa1408868. PMID: 25265494.
57. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Grob J.J., Chiarion Sileni V. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 13; 371(20): 1877-88. Doi: 10.1056/NEJMoa1406037. PMID: 25265492.



58. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liskay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Chiarion-Sileni V. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 May 1; 19(5): 603-15. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. PMID: 29573941.
59. Praballad A., Sun C., Huang S., Di Nicolantonio F., Salazar R., Zecchin D., Beijersbergen R.L., Bardelli A., Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012 Mar 1; 483(7387): 100-3. Doi: 10.1038/nature10868. PMID: 22281684.
60. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E., Schellens J.H., Yoshino T., Bendell J.C., Hollebecque A., McRee A.J., Siena S., Middleton G., Muro K. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer discovery*. 2018 Apr 1; 8(4): 428-43. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226. PMID: 29431699.
61. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., Yaeger R., Wasan H., Yoshino T., Desai J., Ciardiello F., Loupakis F., Hong Y.S., Steeghs N. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb 2; 39(4): 273. Doi: 10.1200/JCO.20.02088. PMID: 33503393.
62. Salama A.K., Li S., Macrae E.R., Park J.L., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., Chen H.X., Gray R.J., McShane L.M., Rubinstein L.V., Patton D. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Nov 11; 38(33): 3895. Doi: 10.1200/JCO.20.00762. PMID: 32758030.
63. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018 Dec; 15(12): 731-47. Doi: 10.1038/s41571-018-0113-0. PMID: 30333516.
64. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrberg K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N., Mascarenhas L. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020 Apr 1; 21(4): 531-40. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. PMID: 32105622.
65. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020 Feb 1; 21(2): 271-82. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. PMID: 31838007.
66. Drilon A., Chiu C.H., Fan Y., Cho B.C., Lu S., Abn M.J., Krebs M.G., Liu S.V., John T., Otterson G.A., Tan D.S. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*. 2022 Jun 1; 3(6): 100332. Doi: 10.1016/j.jtocr.2022.100332. PMID: 35663414.
67. Westphalen C.B., Krebs M.G., Le Tourneau C., Sokol E.S., Maund S.L., Wilson T.R., Jin D.X., Newberg J.Y., Fabrizio D., Veronese L., Thomas M. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precision Oncology*. 2021 Jul 20; 5(1): 69. Doi: 10.1038/s41698-021-00206-y. PMID: 34285332.
68. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O'Connor M.J., Ashworth A. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 9; 361(2): 123-34. Doi: 10.1056/NEJMoa0900212. PMID: 19553641.
69. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N., Friedlander M., Arun B., Loman N., Schmutzler R.K., Wardley A. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2010 Jul 24; 376(9737): 235-44. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6. PMID: 20609467.
70. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M., Scott C., Weitzel J.N., Oaknin A., Loman N., Lu K. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *The lancet*. 2010 Jul 24; 376(9737): 245-51. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8. PMID: 20609468.
71. González-Martín A., Poiburi B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19; 381(25): 2391-402. Doi: 10.1056/NEJMoa1910962. PMID: 31562799.
72. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delalage S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 10; 377(6): 523-33. Doi: 10.1056/NEJMoa1706450. PMID: 28578601.
73. Tutt A.N., Garber J.E., Kaufman B., Viale G., Fumagalli D., Rastogi P., Gelber R.D., de Azambuja E., Fielding A., Balmaña J., Domchek S.M. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 24; 384(25): 2394-405. Doi: 10.1056/NEJMoa2105215. PMID: 34081848.
74. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., Chi K.N., Sartor O., Agarwal N., Olmos D., Thiery-Vuillemin A. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 28; 382(22): 2091-102. Doi: 10.1056/NEJMoa1911440. PMID: 32343890.
75. Fizazi K., Piulats J.M., Reaume M.N., Ostler P., McDermott R., Gingerich J.R., Pintus E., Sridhar S.S., Bambury R.M., Emmenegger U., Lindberg H. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 23; 388(8): 719-32. Doi: 10.1056/NEJMoa2214676. PMID: 36795891.

76. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Ob D.Y., Reinacher-Schick A. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 25; 381(4): 317-27. Doi: 10.1056/NEJMoa1903387. PMID: 31157963.
77. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19; 381(25): 2416-28. Doi: 10.1056/NEJMoa1911361. PMID: 31851799.
78. Ammazalorso A, Agamennone M, De Filippis B, Fantacuzzi M. Development of CDK4/6 inhibitors: A five years update. *Molecules*. 2021 Mar 9; 26(5): 1488. Doi: 10.3390/molecules26051488. PMID: 33803309.
79. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 10; 386(10): 942-50. Doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519.
80. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sobn J, Lee K.S., Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New England journal of medicine*. 2019 Jul 25; 381(4): 307-16. Doi: 10.1056/NEJMoa1903765. PMID: 31166679.
81. Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C., Harbeck N, Im S.A., Gelmon K.A., Walsbe J.M., Martin M., Chavez Mac Gregor M., Bananis E., Gauthier E.R. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+ LET) versus placebo plus letrozole (PBO+ LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA1003 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA1003-LBA1003.
82. Rugo H.S., Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, Layman R.M., Cristofanilli M, Torres M.A., Curigliano G., Finn R.S. 169P Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. *Annals of Oncology*. 2022 May 1; 33: S202. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.188.
83. Goetz M.P., Toi M, Huober J, Sobn J, Tredan O, Park I.H., Campone M, Chen S.C., Sanchez L.M., Paluch-Shimon S, van Hal G. LBA15 MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology*. 2022 Sep 1; 33: S1384.
84. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney S.M., Shao Z.M., Fasching P.A., Huang C.S., Jaliffe G.G., Tryakin A, Goetz M.P., Rugo H.S. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2021 Dec 1; 32(12): 1571-81. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.015. PMID: 34656740.
85. Martin J.M., Handorf E.A., Montero A.J., Goldstein L.J. Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data. *The Oncologist*. 2022 Jun; 27(6): 441-6. Doi: 10.1093/oncolo/oyac075. PMID: 35552450.
86. André F, Ciruelos E.M., Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I.A., Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu Y.S., Inoue K. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021 Feb 1; 32(2): 208-17. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. PMID: 33246021.
87. Rugo H.S., Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park Y.H., Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet Oncology*. 2021 Apr 1; 22(4): 489-98. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6. PMID: 33794206.
88. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo H.S., Deleu I, Burris III H.A. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Annals of oncology*. 2014 Dec 1; 25(12): 2357-62. Doi: 10.1093/annonc/mdu456. PMID: 25231953.
89. Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA oncology*. 2018 Aug 1; 4(8): 1093-8. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1660. PMID: 306143048 Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1660.