

¹ Свердловский областной
онкологический диспансер
(СООД)
(Екатеринбург, Россия)

² Уральский
государственный
медицинский университет
(УГМУ)
(Екатеринбург, Россия)

НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.В. Петкау^{1,2}, И.С. Булавина¹

NEW IN DRUG TREATMENT OF SOLID TUMORS

В.В. Петкау^{1,2}

Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии,
ФГБОУ ВО УГМУ;
заведующий поликлиникой, СО СООД,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Тел.: 8 (343) 356-17-26,
E-mail: vpetkau@yandex.ru.

И.С. Булавина¹

заведующая отделением химиотерапии №1,
ГБУЗ СО СООД,
620059, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

V.V. Petkau^{1,2}

Candidate of Medicine,
Associate Professor of Department of oncology and medical radiology,
Ural State Medical University;
Head of Outpatient Department,
Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary,
620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3.
Phone: 8 (343) 356-17-26,
E-mail: vpetkau@yandex.ru.

I.S. Bulavina¹

Head of Chemotherapy Department,
Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary,
620059, Russia, Ekaterinburg, Soboleva str., 29.

Представленные и опубликованные в 2017 году данные ряда клинических исследований привели к регистрации новых препаратов или новых показаний для уже зарегистрированных препаратов. Внесены поправки в клинические рекомендации профессиональных онкологических сообществ. В данном обзоре рассмотрены наиболее важные изменения в лекарственном лечении солидных опухолей, которые произошли в 2017 году. В клинической практике появились новые, дающие реальные результаты, варианты адьювантной терапии меланомы. Впервые медиана безрецидивной выживаемости при первой линии паллиативного лечения НМРЛ и первой линии гормонотерапии (в сочетании с ингибиторами CDK4/6) метастатического РМЖ достигла 2 лет. Кратко представлены результаты клинических исследований по лечению РМЖ и НМРЛ: FLAURA, ASCEND 4 и 5, ALEX, MONALEESA 2 и 3, MONARCH 2 и 3, ExteNET, OlympiAD.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, Осимертиниб, Алектиниб, Рибоциклиб, Абемациклиб, Нератиниб, Олапариб.

Presented and published in 2017 data led to the registration of new drugs or new indications for already registered drugs. Some amendments were made in clinical recommendations of professional oncology societies. The most important changes happened in 2017 in drug treatment of solid tumors are presented in this overview. The new options of adjuvant treatment of melanoma showing good results were introduced in clinical practice. First time median progression free survival after the first line of palliative treatment of non-small cell lung cancer and first line of endocrine treatment of metastatic breast cancer (in combination with CDK4/6 inhibitors) reach 2 years. The results of following clinical trials are briefly presented: FLAURA, ASCEND 4 и 5, ALEX, MONALEESA 2 и 3, MONARCH 2 и 3, ExteNET, OlympiAD.

Keywords: non-small cell lung cancer; breast cancer; Osimertinib, Alectinib, Ribociclib, Abemaciclib, Neratinib, Olaparib.

2017 год был полон событий в области онкологии. Большое количество новых препаратов и их комбинаций получили одобрение FDA, ЕМА и других организаций. Ряд препаратов были первыми в классе, которые были рекомендованы для применения в клинической практике. Некоторые лекарственные средства получили дополнительное подтверждение эффективности по новым клиническим показаниям, другие наоборот не оправдали ожиданий. Мы выделили самые значимые перемены в лекарственном лечении солидных опухолей, которые произошли на основании представленных и опубликованных в 2017 году новых данных. Наибольшие изменения, на наш взгляд, претерпели метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), операбельная меланома и рак молочной железы (РМЖ). За рамками обзора осталась самая популярная тема последних лет, иммуноонкология, что связано с тем, что этот вопрос будет рассмотрен отдельно.

Продолжает трансформироваться наше представление о НМРЛ как о хроническом заболевании, которое можно контролировать уже не месяцы, а годы. Впервые первая линия паллиативного лечения некоторых подтипов НМРЛ позволила контролировать распространенное заболевание более 2 лет. Интересно, что в 2017 году рекомендации Национальной Современной Противораковой Сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению НМРЛ претерпели 9 редакций [1], что связано с получением все новых данных. 15 лет назад открытие мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), как маркера чувствительности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) [2], открыло врачам двери для действительно целенаправленной точечной терапии. Однако формирование приобретенной резистентности опухоли к ИТК первого и второго поколения ограничивает эффективность и позволяет осуществлять контроль за заболеванием в течение 9,2–13,7 месяцев [3, 4, 5]. Основным механизмом устойчивости (до 60% всех случаев) является мутация в гене T790M, обусловленная заменой треонина на метионин в положении 790, в результате чего более громоздкая метиониновая цепь создает препятствие на участке связывания АТФ и препятствует связыванию препарата с рецептором [6, 7]. Разработанный для преодоления данного вида резистентности препарат, ИТК третьего поколения, Осимертиниб позволил достичь во второй линии ле-

чения медианы времени до прогрессирования (МВП) от 8,5 до 12,3 месяцев [8, 9].

С учетом того, что Осимертиниб блокирует тирозинкиназу в рецепторе как с активирующей мутацией (del19, L858R), так и с мутацией T790M, разработчики препарата пошли дальше и предложили применять препарат в первой линии. Представленные в 2017 году на конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) результаты исследования FLAURA свидетельствуют о значительном увеличении времени до прогрессирования. Медиана 17,2 месяца – впечатляющий результат для первой линии [10]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы FLAURA изучалась эффективность и безопасность применения в первой линии ИТК третьего поколения (Осимертиниб в дозе 80 мг в день) и первого поколения (Гефитиниб или Эрлотиниб). С декабря 2014 по март 2016 годы в протокол включены 556 пациентов (279 – в группу Осимертиниба и 277 – в группу «стандартных» ИТК) с драйверными мутациями EGFR (Ex19del или L858R). Больные ранее не получали противоопухолевое лечение. После прогрессирования допускался «перекрест». Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, медиана которой в группе Осимертиниба составила 17,2 месяца против 8,5 в контрольной группе. Преимущество не зависело от пола, возраста, расы (азиатская vs неазиатская), курения, наличия метастазов в центральную нервную систему (ЦНС), ECOG статуса (0 vs 1), типа мутации EGFR (Ex19del или L858R). Применение Осимертиниба сопровождалось меньшей частотой побочных эффектов 3 степени и выше (34% vs 45%). Наиболее частыми из них были кожная сыпь, диарея, потеря аппетита, удлинение интервала QT на ЭКГ [10].

Несмотря на результаты исследования FLAURA, эксперты сохраняют ИТК всех трех поколений как возможную опцию для первой линии терапии НМРЛ с мутацией EGFR. Во-первых, сравнение Осимертиниба проводилось с ИТК первого поколения, во-вторых, последовательное применение ИТК дает схожую эффективность. Также остается открытым вопрос оптимального лечения после прогрессирования на Осимертинибе [11].

Изучение молекулярной биологии НМРЛ стимулировало интерес к следующим по частоте встречаемости после EGFR мутациям, ALK, ROS1 и BRAF [12, 13].

Опубликованные в 2017 году данные внесли коррективы в лечение этих групп пациентов. Транслокация ALK встречается в 3–7% случаев НМРЛ [12, 13]. Принятый в качестве стандарта первой линии терапии пациентов данной группы, препарат Кризотиниб позволяет достичь медианы времени до прогрессирования 10,9 месяцев [14]. При этом основными механизмами формирования устойчивости являются метастазирование в ЦНС (до 30% случаев) [15] и мутации ALK (22–33% случаев), такие как L1196M и G1269A [16, 17]. Применяемые во второй линии после прогрессирования на Кризотиниб препараты Церитиниб, Алектиниб, Бригатиниб позволяют преодолеть ряд механизмов резистентности и получить МВП во второй линии 5,4–9,2 месяцев [18, 19, 20]. Исходя из этого, логичным выглядело проведение исследований по применению ингибиторов ALK второго поколения в первой линии.

Практически одновременно представленные данные исследований ASCEND-4 и ASCEND-5 запоздали по своей актуальности и не вызвали должного интереса. Показанное в ASCEND-5 улучшение времени до прогрессирования при применении Церитиниба (750 мг в день) в сравнении с химиотерапией (5,4 vs 1,6 месяца) у предлеченных Кризотинибом пациентов было ожидаемым [21]. А сравнение Церитиниба с химиотерапией в первой линии в ASCEND-4, подтвердившее преимущество Церитиниба во времени до прогрессирования (16,6 vs 8,1 месяцев), не доказывает преимущества перед другими ингибиторами ALK [22].

В июне 2017 года на ежегодном конгрессе ASCO были доложены, а позднее опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*, результаты международного многоцентрового исследования III фазы ALEX, в котором 303 пациента с НМРЛ с транслокацией ALK были рандомизированы на две группы: получающие Алектиниб (600 мг дважды в день) или Кризотиниб (250 мг дважды в день) в качестве первой линии. Первичная конечная цель, преимущество во времени до прогрессирования, была достигнута. МВП в группе Алектиниба составила 25,7 (более 2 лет!) месяцев в сравнении с 10,4 месяцами при назначении Кризотиниба. При подгрупповом анализе было показано, что Алектиниб обладал преимуществом вне зависимости от пола, возраста, расы (азиатская vs неазиатская), наличия метастазов в центральную нервную систему (ЦНС), ECOG статуса (0 vs 1). Однако в группе активных курильщиков и пациентов в плохом общем состоянии (ECOG=2) различия в МВП были недостоверны. Нежелательные побочные явления 3 степени и выше реже встречались в группе Алектиниба (41% против 50% на Кризотиниб), и являлись причиной прекращения лечения в 11% случаев (против 13%). Самыми частыми побочными эффектами были тошнота, диарея, миалгия, периферические отеки, повышение АСТ, АЛТ, билирубина [23]. Как и в случае с EGFR-ИТК возникает вопрос об оптимальной последовательности применения ALK-ингибиторов.

Мутации в гене BRAF встречаются в 1–3% НМРЛ, преимущественно в аденокарциномах, определяя худший прогноз течения заболевания [12, 24]. Самой частой (до 90%) является мутация V600E (замена валина на глутаминовую кислоту в положении 600). В 2017 году Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило комбинацию препаратов Дабрафениб и Траметиниб для лечения больных НМРЛ с мутацией V600E в гене BRAF. Основанием послужило многоцентровое нерандомизированное исследование II фазы, в котором приняли участие 36 ранее нелеченных пациентов и 59, получивших одну или 2 линии платиносодержащей химиотерапии. Все пациенты в исследовании получали Дабрафениб по 150 мг 2 раза в день и Траметиниб 2 мг в день. Объективный ответ зафиксирован у 61,1% нелеченных пациентов и 68% предлеченных. У 59% эффект от лечения сохранялся более 6 месяцев. МВП была 9,7 месяцев. У каждого пятого пациента время до прогрессирования достигло 25 месяцев. Спектр побочных эффектов совпадал с таковым у больных меланомой, получавших аналогичное лечение в рамках более крупных исследований. Из осложнений 3 степени и выше больше 2 раз встречались лихорадка, рвота, повышение артериального давления, повышение АЛТ, АСТ, нейтропения, анемия, гипонатриемия [25, 26].

Второе заболевание, в котором произошел прорыв в лечении, это меланома. Онкологи наконец-то получили в руки эффективный инструмент для адъювантного лечения. Изменения в этом направлении напрашивались давно. Были определены группы риска по рецидиву и метастазированию [27], однако не было единой тактики по профилактике после радикального оперативного лечения. Существовавшие до этого года опции не удовлетворяли по причине низкой эффективности, как в случае с Интерфероном, или по причине выраженных побочных эффектов, как в случае с Ипилимумабом.

В течение почти 20 лет Интерферон оставался единственной опцией для снижения риска рецидива заболевания. Однако в половине проведенных клинических испытаний по изучению адъювантного применения Интерферона не получено статистически значимой разницы во времени до прогрессирования и общей выживаемости. В мета-анализе *Mocellin S.*, включавшем 18 рандомизированных исследований, 10499 пациентов, было показано, что для предотвращения 1 смерти в течение 5 лет, необходимо провести послеоперационную интерферонотерапию 35 больным [28]. Основываясь на результатах исследования EORTC 18071, в 2015 году FDA одобрило применение Ипилимумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой группы высокого риска (ША с метастазами >1 мм, ШВ-С, удаленный рецидив). Несмотря на полученные статистически достоверные изменения безрецидивной выживаемости (26,1

месяцев в группе Ипилиумаба против 17,1 месяца в контрольной группе), результаты исследования были встречены неоднозначно. Длительность терапии (3 года) и стоимость препарата привели к неоправданно высокой цене лечения (даже для стран с высоким уровнем дохода). Режим дозирования 10 мг/кг был выше, чем при паллиативном лечении (3 мг/кг), и приводил к серьезным нежелательным явлениям 3 степени и выше в 3 раза чаще (54% случаев). У 5 из 475 пациентов, получавших Ипилиумаб, побочные эффекты привели к летальному исходу [29].

В 2017 году представлены результаты нескольких исследований по адъювантному лечению меланомы высокого риска. В двойном слепом плацебо, контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании COMBI-AD, приняли участие 870 пациентов с удаленной меланомой III стадии с мутацией в гене BRAF (V600E или V600K). В первой группе больные в послеоперационном периоде в течение 1 года получали Дабрафениб (150 мг дважды в день) и Трэметиниб (2 мг в день), во второй – плацебо. Получены статистически достоверные преимущества как в отношении безрецидивной, так и общей выживаемости. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе Дабрафениба Трэметиниба была 58% против 39% в группе плацебо, общая выживаемость – 86% и 77%, соответственно. Подгрупповой анализ не выявил зависимости данного преимущества от пола, возраста, стадии (IIIA, IIIB, IIIC), типа мутации BRAF (V600E или V600K), количества пораженных лимфатических узлов. В 41% случаев развивались побочные эффекты 3 степени и выше, самыми частыми из которых были лихорадка, общая слабость, повышение АСТ, АЛТ, гипертензия. Однако это не приводило к отмене препаратов или снижению их дозы [30].

В сравнении с другими солидными опухолями арсенал онкологов для лечения РМЖ остается самым большим. При этом фармацевтические компании продолжают его расширять. Так в 2017 году были зарегистрированы новые препараты: Рибоциклиб (Kisqali, Novartis), Нератиниб (Nerlynx, Puma Biotechnology), Абемациклиб (Verzenio, Eli Lilly). Все эти лекарственные средства являются таргетными, имеют конкретную точку приложения и предназначены для определенного типа РМЖ.

Рибоциклиб и Абемациклиб расширили линейку селективных ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). Данные ферменты в комплексе с циклинами через фосфорилирование белка ретинобластомы индуцируют пролиферацию клеток. Ингибиторы CDK4/6 останавливают деление клеток в фазе G1. Ранее единственным представителем этой группы препаратов был Палбоциклиб (Ibrance, Pfizer), одобренный FDA к применению в клинической практике с 2015 года в комбинации с Летрозолом в качестве первой линии, или в комбинации с Фулвестрантом в качестве последующих линий терапии гормоноза-

висимого распространенного или метастатического РМЖ у женщин в постменопаузе. Основанием послужили исследования PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3. Добавление Палбоциклиба к Летрозолу в первой линии увеличивало медиану БРВ с 14,5 до 24,8 месяцев, к Фулвестранту в последующих линиях – с 3,8 до 9,2 месяцев [31, 32].

Аналогичное преимущество от комбинации ингибиторов ароматаз и ингибитора CDK4/6 получено в протоколе MONALEESA-2, изучавшем эффективность Рибоциклиба. Опубликованный недавно промежуточный анализ, отражающий улучшение БРВ от добавления Рибоциклиба на 44%, лег в основу регистрации данной комбинации [33].

Однако новый ингибитор CDK4/6 Рибоциклиб не только подтвердил эффективность данной группы препаратов у женщин в постменопаузе, но и пытается занять новую нишу в лечении женщин с РМЖ в пременопаузе. В декабре 2017 года на ежегодном симпозиуме (San Antonio Breast Cancer Symposium 2017), посвященном РМЖ, были представлены данные исследования MONALEESA-7. 672 женщины в пременопаузе с гормон-позитивным HER2-негативным распространенным РМЖ получали Тамоксифен или ингибитор ароматаз в сочетании с овариальной супрессией и были рандомизированы на 2 группы. В первой группе пациенты дополнительно к проводимой гормонотерапии принимали Рибоциклиб, во второй – плацебо. Первичная конечная точка, время без прогрессирования было значительно больше в группе Рибоциклиба (23,8 месяца против 13,0). В исследуемой группе более частыми нежелательными явлениями были нейтропения (76% vs 8%; IV степень: 9,9% vs 0,6%), фебрильная нейтропения (2% vs <1%), тошнота (32% vs 20%), удлинение интервала QT на ЭКГ (6,9% vs 1,2%). Побочные эффекты привели к прекращению лечения у 4% больных (против 3% в группе плацебо) [34].

Абемациклиб – еще один представитель группы ингибиторов CDK4/6. Его отличительной чертой является отсутствие необходимости делать перерывы в лечении. Режим дозирования: 200 мг внутрь каждые 12 часов. Более высокая селективность препарата способствовала тому, что в исследованиях I и II фазы он показал меньшую частоту нежелательных явлений и большую эффективность в монорежиме, чем Палбоциклиб и Рибоциклиб [35].

В настоящее время с Абемациклибом проводится 3 исследования III фазы. В исследования MONARCH2 и MONARCH3 включали пациенток с гормонозависимым HER2-негативным распространенным РМЖ. В MONARCH2 сравнивали комбинацию Фулвестрант + Абемациклиб и Фулвестрант + плацебо у пациенток с прогрессированием на гормонотерапии. Медиана ВВП составила 16,4 и 9,3 месяца соответственно [36]. В MONARCH3 (предварительные данные доложены на конгрессе ESMO 2017) сравнивали комбинацию

ингибитор ароматазы + Абемациклиб и ингибитор ароматаз + плацебо в качестве первой линии паллиативного лечения. Медиана ВВП в группе плацебо составила 14,7 месяцев, а в исследуемой группе не была достигнута. Следующие нежелательные явления 3 и 4 степени встречались чаще при добавлении к терапии Абемациклиба: нейтропения (21,1% против 1,2% в группе плацебо), диарея (9,5% vs 1,2%), лейкопения (7,6% vs 0,6%) [37].

Кроме того, в рамках San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 доктор Goetz дополнительно представил данные объединенного анализа исследований MONARCH2 и MONARCH. На основании подгруппового анализа более 1000 пациенток автор сделал вывод, что наибольшее преимущество от добавления Абемациклиба к гормонотерапии получают пациентки в хорошем общем состоянии (ECOG 0-1), с отрицательными прогестероновыми рецепторами, низкодифференцированной опухолью, с метастазами в печень, или только с метастазами в кости, а также с коротким «светлым промежутком» после предыдущей гормонотерапии. Другой интересный анализ представил доктор Singh, который сравнил эффективность и безопасность терапии ингибиторами CDK4/6 у пациентов разных возрастных групп (моложе или старше 70 лет) в регистрационных исследованиях. Оказалось, что возрастные пациенты получают большее преимущество от добавления ингибиторов CDK4/6 к гормонотерапии, при этом частота побочных эффектов не отличается от таковой у более молодых [38].

Такой класс препаратов, как ингибиторы CDK4/6, расширяет возможности контроля за гормонозависимыми опухолями, позволяет отдалить начало химиотерапии, даже в случае наличия висцеральных метастазов. Пероральный прием, относительная безопасность, в том числе у пожилых пациентов, возможность применения в первой и последующих линиях лечения метастатического РМЖ, делают эту группу препаратов привлекательной. Продолжаются исследования, направленные на изучение эффективности ингибиторов CDK4/6 в неадьювантном режиме, а также у пациенток с HER2-позитивными опухолями.

В июле 2017 года в США был одобрен препарат Нератиниб, HER1/HER2-ингибитор. Основанием послужили результаты исследования ExteNET, в котором приняли участие 2840 больных с РМЖ I–III стадии с гиперэкспрессией HER2. В течение 2 лет после завершения адьювантной терапии Трастузумабом все пациентки были рандомизированы на две группы: получающие Нератиниб в дозе 240 мг (6 таблеток) в течение 1 года и получающие плацебо. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группах составила 90,2% и 87,7%, соответственно, что было статистически достоверно. По сравнению с плацебо при приеме Нератиниба чаще встречались следующие нежелательные явления 3–4 степени: диарея (40% vs 2%), рвота (3% vs <1%), тошнота (2% vs <1%)

[39]. Такой профиль безопасности и как следствие снижение качества жизни пациентов, получающих профилактическое лечение, необходимо учитывать при формировании плана лечения. Требуется подгрупповой анализ и выявление пациенток, которые получают максимальную пользу от такого расширения анти-HER2-терапии.

Другим вариантом адьювантного лечения больных с HER-2-позитивным ранним РМЖ с высоким риском рецидива в 2017 году стала комбинация Пертузумаба с Трастузумабом и химиотерапией. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании APHINITY показано преимущество добавления Пертузумаба к стандартной адьювантной терапии, включающей химиотерапию и Трастузумаб, у пациенток с гормон-независимым РМЖ и/или при наличии пораженных лимфатических узлов. БРВ у пациенток с N+ в группе Пертузумаба была 92,0%, а в группе плацебо – 90,2%. Частота нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, была одинаковой [40].

2017 год добавил еще одну линию паллиативного лечения метастатического РМЖ с мутацией в гене BRCA. В исследовании OlympiAD было показано преимущество PARP-ингибитора Олапариба над химиотерапией по выбору врача у пациенток с HER2-негативным РМЖ, при прогрессировании после 2 линий химиотерапии. Медиана БРВ составила 7,0 и 4,2 месяцев, соответственно [41]. Однако медианы общей выживаемости в группах практически не отличались: 19,3 и 19,6 месяцев. И это при том, что кроссовер не допускался. Также неоднозначными представляются предложенные на выбор врача схемы химиотерапии в контрольной группе: монорежим капецитабин, эрибулин, винорелбин. Только 14% пациентов до рандомизации получали препараты платины, которые представляются наиболее эффективным классом при наличии мутации BRCA.

Фармацевтическая индустрия совместно с медицинским сообществом идет навстречу все новым вызовам, которые ставит онкология. Проводится огромное количество клинических исследований, прогрессивно нарастают наши знания о механизмах канцерогенеза, мишенях для терапии. Даже предварительные данные ряда исследований показывают достоверное преимущество исследуемых препаратов, что ложится в основу ускоренной их регистрации. Всё это приводит к тому, что каждый новый год приносит изменения в реальную клиническую практику. И 2017 год не был исключением.

К сожалению, основным сдерживающим фактором, остается проблема финансовой токсичности противоопухолевого лечения. Поднятый в 2013 году Юсуфом Зафаром и Эми Эбернети из Института рака в Дареме (Северная Каролина, США), вопрос с каждым годом становится лишь актуальнее [42]. Также остро проблема стоимости новых препаратов стоит

и в Российской Федерации. Практически все новые препараты, описанные в данной статье, не имеют механизма оплаты за счет средств обязательного медицинского страхования или государственного бюджета, т.к. они не входят ни в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ни в клинико-статистические группы. Однако начало 2018 года уже ознаменовалось расширением этих перечней и повышением доступа к современной противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version I. 2018. – [Электронный ресурс] – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
2. Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, №11. – P. 2556–2568.
3. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chiu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichimose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 947–957.
4. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M., Yamamoto N., O'Byrne K.J., Mok T.S., Zazulina V., Shabidi M., Lungershausen J., Massey D., Palmer M., Sequist L.V. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin / pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31, №27. – P. 3342–50.
5. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C., Zhang S., Wang J., Zhou S., Ren S., Lu S., Zhang L., Hu C., Hu C., Luo Y., Chen L., Ye M., Huang J., Zhi X., Zhang Y., Xiu Q., Ma J., Zhang L., You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, №8. – P. 735–42.
6. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, №8. – P. 2240–2247.
7. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 473–481.
8. Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Bazhenova L., Lee J.S., Chang G.C., Crino L., Satouchi M., Chiu Q., Hida T., Han J.Y., Juan O., Dunphy F., Nishio M., Kang J.H., Majem M., Mann H., Cantarini M., Gbiorgbiu S., Mitsudomi T. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, №12. – P. 1643–1652.
9. Mok T.S., Wu Y.L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Gbiorgbiu S., Papadimitrakopoulou V.A.; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, №7. – P. 629–640.
10. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenkov Y., Ramalingam S.S.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, №2. – P. 113–125.
11. Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Ther Adv Med Oncol.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1–12.
12. Cheng L., Alexander R.E., MacLennan G.T., Cummings O.W., Montironi R., Lopez-Beltran A., Cramer H.M., Davidson D.D., Zhang S. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine // *Modern Pathology.* – 2012. – Vol. 25, №3. – P. 347–369.
13. Meador C.B., Micheel C.M., Levy M.A., Lovly C.M., Horn L., Warner J.L., Johnson D.B., Zhao Z., Anderson I.A., Sosman J.A., Vnencak-Jones C.L., Dahlman K.B., Pao W. Beyond histology: translating tumor genotypes into clinically effective targeted therapies // *Clin Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, №9. – P. 2264–75.
14. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E., Cappuzzo F., Paolini J., Usari T., Iyer S., Reisman A., Wilner K.D., Tursi J., Blackhall F.; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, №23. – P. 2167–77.
15. Costa D.B., Shaw A.T., Ou S.H., Solomon B.J., Riely G.J., Ahn M.J., Zhou C., Shreeve S.M., Selaru P., Polli A., Schnell P., Wilner K.D., Wiltshire R., Camidge D.R., Crino L. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, №17. – P. 1881–8.
16. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J., Kondo K.L., Linderman D.J., Heasley L.E., Franklin W.A., Varela-Garcia M., Camidge D.R. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer // *Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18, №5. – P. 1472–82.
17. Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R., Dagogo-Jack I., Gadgeel S., Schultz K., Singh M., Chin E., Parks M., Lee D., DiCecca R.H., Lockerman E., Huynh T., Logan J., Ritterhouse L.L., Le L.P., Muniappan A., Digumarthy S., Channick C., Keyes C., Getz G., Dias-Santagata D., Heist R.S., Lennerz J., Sequist L.V.

Benes C.H., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A., Shaw A.T. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer // *Cancer Discov.* – 2016. – Vol. 6, №10. – P. 1118–1133.

18. Crinò L., Abn M.J., De Marinis F., Groen H.J., Wakelee H., Hida T., Mok T., Spigel D., Felip E., Nisbio M., Scagliotti G., Branle F., Emeremni C., Quadrigli M., Zhang J., Shaw A.T. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2 // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, №24. – P. 2866–73.

19. Shaw A.T., Gandbi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., Camidge D.R., Socinski M.A., Chiappori A., Mekhail T., Chao B.H., Borghaei H., Gold K.A., Zeaiter A., Bordogna W., Balas B., Puig O., Henschel V., Ou S.I. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, №2. – P. 234–242.

20. Mezquita L., Planchard D. The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer // *Cancer Manag Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 123–130.

21. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G., Novello S., Bearz A., Gautschi O., Mok T., Nisbio M., Scagliotti G., Spigel D.R., Deudon S., Zheng C., Pantano S., Urban P., Massacesi C., Viraswami-Appanna K., Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №7. – P. 874–886.

22. Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.L., Paz-Ares L., Wolf J., Geater S.L., Orlov S., Cortinovis D., Yu C.J., Hochmair M., Cortot A.B., Tsai C.M., Moro-Sibilot D., Campelo R.G., McCulloch T., Sen P., Dugan M., Pantano S., Branle F., Massacesi C., de Castro G.Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, №10072. – P. 917–929.

23. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Abn J.S., Kim D.W., Ou S.I., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeaiter A., Mitry E., Golding S., Balas B., Noe J., Morcos P.N., Mok T.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №9. – P. 829–838.

24. Villaruz L.C., Socinski M.A., Abberbock S., Berry L.D., Johnson B.E., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Varela-Garcia M., Franklin W.A., Camidge D.R., Sequist L.V., Haura E.B., Ladanyi M., Kurland B.F., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A., Kris M.G. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, №3. – P. 448–56.

25. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M., Mazieres J., Besse B., Helland Å., Giannone V., D'Amelio A.M. Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №10. – P. 1307–1316.

26. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A.M. Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, №7. – P. 984–993.

27. Romano E., Scordo M., Dusza S.W., Coit D.G., Chapman P.B. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №18. – P. 3042–7.

28. Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S., Pilati P., Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 6: CD008955.

29. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Bastholt L., Mortier L., Thomas L., Tahir S., Hauschild A., Hassel J.C., Hodi F.S., Taitt C., de Pril V., de Schaetzen G., Suciu S., Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, №19. – P. 1845–1855.

30. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D., Lesimple T., Plummer R., Ji R., Zhang P., Mookerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R., Kirkwood J.M. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №19. – P. 1813–1823.

31. Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, №17. – P. 1672–3.

32. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.A., Masuda N., Loi S., André F., Harbeck N., Verma S., Folkert E., Puyana Theall K., Hoffman J., Zhang K., Bartlett C.H., Dowsett M. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22, №9. – P. 1028–1038.

33. O'Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G.S., Conte P., Arteaga C.L., Cameron D.A., Hart L.L., Villanueva C., Jakobsen E., Beck J.T., Lindquist D., Souami F., Mondal S., Germa C., Hortobagyi G.N. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018. – Vol. 168, №1. – P. 127–134.

34. Tripathy D., Sobn J., Im S.A. et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, №4: GS2-05.

35. Patnaik A., Rosen L.S., Tolaney S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L., Papadopoulos K.P., Beeram M., Rasco D.W., Hilton J.F., Nasir A., Beckmann R.P., Schade A.E., Fulford A.D., Nguyen T.S., Martinez R., Kulanthaivel P., Li L.Q., Frenzel M., Cronier D.M., Chan E.M., Flaberty K.T., Wen P.Y., Shapiro G. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors // *Cancer Discov.* – 2016. – Vol. 6, №7. – P. 740–53.
36. Sledge G.W.Jr, Toi M., Neven P., Sobn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+ / HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, №25. – P. 2875–2884.
37. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sobn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trédan O., Chen S.C., Manso L., Freedman O.C., Garnica Jaliffe G., Forrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, №32. – P. 3638–3646.
38. Singh H., Howie L.J., Bloomquist E. et al. A U.S. food and drug administration pooled analysis of outcomes of older women with hormone-receptor positive metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor as initial endocrine based therapy // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, №4: GS5-06.
39. Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B., Delalogue S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Tomašević Z., Denduluri N., Šeparović R., Gokmen E., Bashford A., Ruiz Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Cicenieni A., Inoue K., Overkamp F., Heijns J.B., Armstrong A.C., Link J.S., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A.; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №12. – P. 1688–1700.
40. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arabmani A., Roubet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D.A., Bines J., Gelber R.D., Piccart M., Baselga J.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №2. – P. 122–131.
41. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delalogue S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goossel C., Runswick S., Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №6. – P. 523–533.
42. Zafar S.Y., Abernethy A.P. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem // *Oncology (Williston Park).* – 2013. – Vol. 27, №2. – P. 80–1, 149.

References

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version I. 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
2. Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23(11): 2556-2568.
3. 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., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
4. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M., Yamamoto N., O'Byrne K.J., Mok T.S., Zazulina V., Shabidi M., Lungershausen J., Massey D., Palmer M., Sequist L.V. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin / pemetrexid in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3342-50. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
5. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C., Zhang S., Wang J., Zhou S., Ren S., Lu S., Zhang L., Hu C., Hu C., Luo Y., Chen L., Ye M., Huang J., Zhi X., Zhang Y., Xiu Q., Ma J., Zhang L., You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
6. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 2240-2247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
7. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:473-481. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.104.
8. Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Bazhenova L., Lee J.S., Chang G.C., Crino L., Satouchi M., Chu Q., Hida T., Han J.Y., Juan O., Dunphy F., Nisbio M., Kang J.H., Majem M., Mann H., Cantarini M., Gbiorgbiu S., Mitsudomi T. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): 1643-1652. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3.
9. Mok T.S., Wu Y-L., Ahn M-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Gbiorgbiu S., Papadimitrakopoulou V.A.; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexid in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.

10. Soria J.C., Obe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenzov Y., Ramalingam S.S.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
11. Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10:1-12. doi: 10.1177/1758834017753338.
12. Cheng L., Alexander R.E., MacLennan G.T., Cummings O.W., Montironi R., Lopez-Beltran A., Cramer H.M., Davidson D.D., Zhang S. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern Pathology* 2012; 25: 347-369. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.
13. Meador C.B., Micheel C.M., Levy M.A., Lovly C.M., Horn L., Warner J.L., Johnson D.B., Zhao Z., Anderson I.A., Sosman J.A., Vnencak-Jones C.L., Dahlman K.B., Pao W. Beyond histology: translating tumor genotypes into clinically effective targeted therapies. *Clin Cancer Res* 2014; 20(9): 2264-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1591.
14. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E., Cappuzzo F., Paolini J., Usari T., Iyer S., Reisman A., Wilner K.D., Tursi J., Blackhall F.; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
15. Costa D.B., Shaw A.T., Ou S.H., Solomon B.J., Riely G.J., Abn M.J., Zhou C., Shreeve S.M., Selaru P., Polli A., Schnell P., Wilner K.D., Wiltshire R., Camidge D.R., Crinò L. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1881-8. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0539.
16. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J., Kondo K.L., Linderman D.J., Heasley L.E., Franklin W.A., Varella-Garcia M., Camidge D.R. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(5): 1472-82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
17. Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leschbiner I., Katayama R., Dagogo-Jack I., Gadgeel S., Schultz K., Singh M., Chin E., Parks M., Lee D., DiCecca R.H., Lockerman E., Huynh T., Logan J., Ritterhouse L.L., Le L.P., Muniappan A., Digumarthy S., Channick C., Keyes C., Getz G., Dias-Santagata D., Heist R.S., Lennerz J., Sequist L.V., Benes C.H., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A., Shaw A.T. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(10): 1118-1133.
18. Crinò L., Abn M.J., De Marinis F., Groen H.J., Wakelee H., Hida T., Mok T., Spigel D., Felip E., Nishio M., Scagliotti G., Branle F., Emeremni C., Quadrigli M., Zhang J., Shaw A.T. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2866-73. doi: 10.1200/JCO.2015.65.5936.
19. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., Camidge D.R., Socinski M.A., Chiappori A., Mekhail T., Chao B.H., Borghaei H., Gold K.A., Zeiter A., Bordogna W., Balas B., Puig O., Henschel V., Ou S.I. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 234-242. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
20. Mezquita L., Planchard D. The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 123-130. doi: 10.2147/CMAR.S129963.
21. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G., Novello S., Bearz A., Gautschi O., Mok T., Nishio M., Scagliotti G., Spigel D.R., Deudon S., Zheng C., Pantano S., Urban P., Massacesi C., Viraswami-Appanna K., Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
22. Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.L., Paz-Ares L., Wolf J., Geater S.L., Orlov S., Cortinovis D., Yu C.J., Hochmair M., Cortot A.B., Tsai C.M., Moro-Sibilot D., Campelo R.G., McCulloch T., Sen P., Dugan M., Pantano S., Branle F., Massacesi C., de Castro G.Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389(10072): 917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
23. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Abn J.S., Kim D.W., Ou S.I., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeiter A., Mitry E., Golding S., Balas B., Noe J., Morcos P.N., Mok T.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
24. Villaruz L.C., Socinski M.A., Abberbock S., Berry L.D., Johnson B.E., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Franklin W.A., Camidge D.R., Sequist L.V., Haura E.B., Ladanyi M., Kurland B.F., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A., Kris M.G. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2015; 121(3): 448-56. doi: 10.1002/cncr.29042.
25. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M., Mazieres J., Besse B., Helland Å., Giannone V., D'Amelio A.M.Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.

26. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A.M.Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
27. *Romano E., Scordo M., Dusza S.W., Coit D.G., Chapman P.B.* Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28(18): 3042-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063.
28. *Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S., Pilati P., Chiarion Sileni V.* Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD008955. doi: 10.1002/14651858.
29. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Bastholt L., Mortier L., Thomas L., Tahir S., Hauschild A., Hassel J.C., Hodi F.S., Taitt C., de Pril V., de Schaetzen G., Suciú S., Testori A.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1845-1855.
30. *Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D., Lesimple T., Plummer R., Ji R., Zhang P., Mookerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R., Kirkwood J.M.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
31. *Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M.* Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1672-3. doi: 10.1056/NEJMc1510345.
32. *Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.A., Masuda N., Loi S., André F., Harbeck N., Verma S., Folkert E., Puyana Theall K., Hoffman J., Zhang K., Bartlett C.H., Dowsett M.* Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017; 22(9): 1028-1038. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0072.
33. *O'Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G.S., Conte P., Arteaga C.L., Cameron D.A., Hart L.L., Villanueva C., Jakobsen E., Beck J.T., Lindquist D., Souami F., Mondal S., Germa C., Hortobagyi G.N.* Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168(1): 127-134. doi: 10.1007/s10549-017-4518-8.
34. *Tripathy D., Sohn J., Im S-A. et al.* First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Res* 2018; 78(4): GS2-05; doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS2-05.
35. *Patnaik A., Rosen L.S., Tolaney S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandbi L., Papadopoulos K.P., Beeram M., Rasco D.W., Hilton J.F., Nasir A., Beckmann R.P., Schade A.E., Fulford A.D., Nguyen T.S., Martinez R., Kulanthaiivel P., Li L.Q., Frenzel M., Cronier D.M., Chan E.M., Flaherty K.T., Wen P.Y., Shapiro G.* Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov* 2016; 6(7): 740-53. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095.
36. *Sledge G.W.Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+ / HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
37. *Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trédan O., Chen S.C., Manso L., Freedman O.C., Garnica Jaliffe G., Forrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Di Leo A.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
38. *Singh H., Howie L.J., Bloomquist E. et al.* A U.S. food and drug administration pooled analysis of outcomes of older women with hormone-receptor positive metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor as initial endocrine based therapy. *Cancer Res* 2018; 78(4): GS5-06; doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS5-06.
39. *Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B., Delalogue S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Tomašević Z., Denduluri N., Šeparović R., Gokmen E., Bashford A., Ruiz Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Cicenieni A., Inoue K., Overkamp F., Heijns J.B., Armstrong A.C., Link J.S., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A., ExteNET Study Group.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): 1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
40. *Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arabmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D.A., Bines J., Gelber R.D., Piccart M., Baselga J.;* APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
41. *Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delalogue S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
42. *Zafar S.Y., Abernethy A.P.* Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Feb; 27(2): 80-1, 149.