

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228>

Таргетная терапия в онкологии

Семенкин А. А., Сапроненко В. С., Логинова Е. Н., Надей Е. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

Для цитирования: Семенкин А. А., Сапроненко В. С., Логинова Е. Н., Надей Е. В. Таргетная терапия в онкологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 222–228. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228

✉ Для переписки:

Сапроненко

Владимир

Сергеевич

vssapronenko@mail.ru

Семенкин Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Сапроненко Владимир Сергеевич, студент 6 курса лечебного факультета

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Надей Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

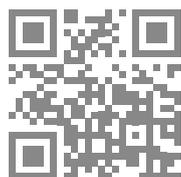
Резюме

Цель обзора — осветить принцип действия, эффективность и перспективы развития таргетной терапии в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями на основании последних клинических исследований. Благодаря активному изучению биологии опухолей были обнаружены специфические молекулы-мишени и стало возможным точечное воздействие на опухолевые клетки при помощи таргетных препаратов. На сегодняшний день таргетные препараты применяются в лечении злокачественных опухолей различных органов и продолжают демонстрировать свою эффективность, увеличивая общую выживаемость и время без прогрессирования, по сравнению с прежними стандартами лечения.

Ключевые слова: таргетная терапия, рак, злокачественные новообразования, время без прогрессирования, персонализированная онкология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: NLIRBA





Targeted therapy in oncology

A. A. Semenkin, V. S. Sapronenko, E. N. Loginova, E. V. Nadey
Omsk State Medical University, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

For citation: Semenkin A. A., Sapronenko V. S., Loginova E. N., Nadey E. V. Targeted therapy in oncology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 222–228. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228

✉ *Corresponding author:*

Vladimir S. Sapronenko

vssapronenko@mail.ru

Alexander A. Semenkin, Doctor of medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course); *ORCID: 0000-0002-3786-9995, Researcher ID: C-7195-2014*

Vladimir S. Sapronenko, 6th-year-student of the medical faculty; *ORCID: 0000-0002-4462-569X, Researcher ID: AGX-0888-2022*

Ekaterina N. Loginova, Candidate of medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course); *ORCID: 0000-0002-0601-7044, Scopus Author ID: 57190962149, Researcher ID: ABH-4244-2020*

Elena V. Nadey, Candidate of medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course); *ORCID: 0000-0003-0440-7118*

Summary

The aim of the review is to highlight the principle of action, effectiveness and prospects for the development of targeted therapy in the treatment of patients with malignant neoplasms based on recent clinical studies. Thanks to the active study of tumor biology, specific target molecules have been discovered and it has become possible to target tumor cells with targeted drugs. Today, targeted drugs are used in the treatment of malignant tumors of various organs and continue to demonstrate their effectiveness, improve overall survival and progression-free time, compared with previous standards of treatment.

Keywords: targeted therapy, cancer, malignant neoplasms, progression-free time, personalized oncology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) – одна из ведущих причин смерти в мире. По данным Международного агентства по изучению рака в 2020 году в мире от онкологических заболеваний умерло порядка 10 миллионов человек, наиболее распространёнными причинами были рак лёгких, рак толстой и прямой кишки, рак печени, рак желудка и рак молочной железы [1]. В Российской Федерации первичная заболеваемость населения ЗНО неуклонно растёт [2]. Таким образом, совершенствование современных и разработка новых схем и методов лечения является актуальной задачей для здравоохранения.

Нестабильность генома опухолевых клеток способствует высокой пролиферативной активности, уклонению от супрессоров роста, сопротивлению гибели клеток, обеспечению репликативного бессмертия, индукции ангиогенеза и активации инвазии и метастазирования, а также уклонению от иммунного разрушения [3]. Активное изучение биологии опухолевого роста и молекул-мишеней, ответственных за пролиферацию, прогрессию и метастазирование ЗНО, привело к разработке таргетных препаратов, способных целенаправленно воздействовать на опухолевые клетки путём

блокирования конкретных молекулярных мишеней [4]. Основными мишенями служат чаще всего рецепторы (экстрацеллюлярная для моноклональных антител, интрацеллюлярная часть, представленная тирозинкиназой для многочисленных ингибиторов тирозинкиназы), белки-передатчики сигнала в сигнальном пути (BRAF и MEK в сигнальном пути MAPK-RAF-ERK), ферменты (циклинзависимые киназы или PARP) [5].

Результаты исследования первого таргетного препарата были опубликованы в 2001 году, где оценивалась эффективность STI571 (иматиниба), ингибитора белка BCR-ABL, проявляющего тирозинкиназную активность при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). В ходе этого исследования было установлено, что STI571 хорошо переносится пациентами и обладает значительной противолейкемической активностью у пациентов с ХМЛ, у которых лечение интерфероном-альфа оказалось неэффективным [6]. Эти результаты свидетельствовали не только о существенной роли белка BCR-ABL в развитии ХМЛ, но и демонстрировали потенциал для разработки противоопухолевых препаратов на основе специфической молекулярной аномалии.

В 2004 году были опубликованы результаты исследования препарата гефитиниб, блокирующего рецептор EGFR (эпидермальный фактор роста), который обладает тирозинкиназной активностью. У большинства пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого отсутствовал ответ на гефитиниб, в то время как у 10% пациентов наблюдался быстрый клинический эффект. Был проведён поиск мутаций в гене EGFR в обеих группах пациентов. Мутации были выявлены в тирозинкиназном домене гена EGFR у восьми из девяти пациентов с раком легких,

чувствительных к гефитинибу, и ни у одного из семи пациентов, у которых ответ на гефитиниб отсутствовал ($p < 0,001$) [7].

Благодаря изучению генетических и эпигенетических механизмов нарушений в геноме опухолевых клеток, выявлению новых молекул-мишеней и появлению методов их диагностики, таргетная терапия на сегодняшний день продемонстрировала свою значительную эффективность и потенциал, что делает её перспективным направлением в развитии персонализированной онкологии.

Основная часть

Рак щитовидной железы

В 2013 году сорафениб стал первым таргетным препаратом, одобренным для лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерных к лечению радиоактивным йодом. Прогноз у данной подгруппы пациентов значительно хуже, а 10-летняя выживаемость с момента обнаружения метастазов составляет 10%. Из 30 пациентов с радиоодрезистентным метастатическим ДРЩЖ у 7 пациентов (23%) был достигнут частичный ответ, у 16 пациентов (53%) течение заболевания стабилизировалось, а медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 79 недель [8].

Ленватиниб является мультикиназным ингибитором рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов фактора роста фибробластов, RET, KIT и рецептора тромбоцитарного фактора роста. Ленватиниб применяется при радиоодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы. Ленватиниб продемонстрировал значительно более длительную медиану ВБП по сравнению с плацебо (медиана

ВБП 18,3 против 3,6 месяцев, соответственно, $p < 0,001$) [9].

Вандетаниб представляет собой мультитирозинкиназный ингибитор, который блокирует рецепторы EGFR, RET, VEGF2 и VEGF3, что может приводить к ингибированию нескольких мишеней, ответственных за поддержание пролиферативной передачи сигналов, опосредованной тирозинкиназными рецепторами, ангиогенез и апоптоз [10]. Вандетаниб применяется при медуллярном раке щитовидной железы (МРЖЩ) и увеличивает медиану ВБП по сравнению с плацебо (30,5 против 19,3 месяцев, соответственно, $p < 0,001$) [11]. Также было проведено исследование эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с вандетанибом у пациентов с рецидивирующим местно-распространённым или метастатическим МРЖЩ ($n=76$). Выживаемость пациентов после ДЛТ в монорежиме составила 14 месяцев, после сочетания ДЛТ и вандетаниба – 48 месяцев, после монотерапии вандетанибом – 50 месяцев [12].

Рак молочной железы

У пациентов с раком молочной железы традиционно используется гормонотерапия, ставшая прообразом современной таргетной терапии. Благодаря наличию в опухолевых клетках рецепторов эстрогенов и прогестерона были разработаны такие препараты, как тамоксифен и фулвестрант, эффективность которых повышают таргетные препараты, например, ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6. Добавление к стандартной гормонотерапии палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба достоверно увеличило медиану ВБП с 12,8–14,7 месяца до 20,5–28,2 месяца [5].

Однако существуют пациенты резистентные к гормонотерапии, нуждающиеся в применении других групп таргетных препаратов. Одним из механизмов резистентности к гормонотерапии является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, компенсирующая блокаду передачи сигнала через рецепторы стероидных гормонов. Так, добавление к фулвестранту ингибитора mTOR1 эверолимуса увеличило медиану ВБП с 5,1 до 10,3 месяцев по сравнению с группой пациентов, принимавших фулвестрант и плацебо [13]. В другом исследовании к терапии фулвестрантом был добавлен ингибитор

PI3K алпелисиб, что так же увеличило медиану ВБП до 11 месяцев, в то время как в группе пациентов, принимающих фулвестрант и плацебо, медиана ВБП составила 5,7 месяцев [14].

Примерно от 15% до 20% случаев рака молочной железы имеют рецептор эпидермального фактора роста человека (HER2), что характеризует опухоль как более агрессивный подтип рака молочной железы с укороченной выживаемостью. Трастузумаб является моноклональным антителом к HER2, уменьшающий активность контролируемых им сигнальных путей. Сочетание трастузумаба с химиотерапией демонстрирует снижение риска смерти и рецидива на одну треть, однако назначать его следует с осторожностью ввиду большего риска кардиотоксичности [15]. В многоцентровом 11-летнем исследовании трастузумаба ($n=5102$) 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 63% в группе контроля, 69% для 1 года применения трастузумаба и 69% для 2 лет применения трастузумаба. Таким образом, 1 год адъювантного лечения трастузумабом после химиотерапии у HER2-положительных пациентов улучшает долгосрочную безрецидивную выживаемость [16].

Рак лёгкого

Стандартная терапия метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), представленная дуплетами с обязательным включением платиновых производных и назначением второй линии химиотерапии доцетакселом или пеметрекседом при прогрессировании, в течение многих лет не демонстрировала прогресса в улучшении результатов, а медиана ВВП составляла 4–6 месяцев [5]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы EGFR гефитиниба и эрлотиниба позволили достоверно улучшить результаты лечения и удлинить медиану ВВП до 8–12 месяцев [17]. В исследовании, в котором приняло участие 345 пациентов с метастатическим НМРЛ, комбинированная терапия гефитинибом, карбоплатином и пеметрекседом продемонстрировала лучшие показатели, чем группа, получавшая только гефитиниб (медиана ВВП 20,9 месяцев и 11,9 месяцев, соответственно) [18].

Однако эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR первых поколений заканчивается с развитием резистентности опухолевых клеток, когда происходит активация других сигнальных путей, замещающих функцию EGFR. Осимертиниб стал первым ингибитором тирозинкиназы рецептора EGFR третьего поколения для пациентов с метастатический

EGFR-мутантным НМРЛ, которые приобрели резистентную мутацию EGFR T790M. Применение осимертиниба в таких случаях продемонстрировало лучшие результаты по сравнению с терапией препаратами платины и пеметрекседом (медиана ВВП 10,1 против 4,4 месяцев, соответственно) [19].

При НМРЛ у пациентов может быть обнаружено транслокация ALK. Активация сигнальной функции гена ALK ведёт к повышению пролиферативной активности опухолевых клеток. Первым ингибитором ALK является кризотиниб, который продемонстрировал большее удлинение медианы ВВП по сравнению с химиотерапией (10,9 месяцев против 7,0 месяцев, соответственно) [20]. В дальнейшем был синтезирован новый ингибитор ALK алектиниб, эффективность которого сравнивалась с эффективностью кризотиниба. При помощи алектиниба медиана ВВП была увеличена до 34,8 месяцев [21].

В 1–2% случаев НМРЛ встречаются хромосомные перестройки с участием гена тирозинкиназы рецептора ROS1. Кризотиниб продемонстрировал свою активность у пациентов с НМРЛ с транслокацией ROS1. При лечении пациентов с транслокацией ROS1 кризотинибом удалось удлинить медиану ВВП до 19,3 месяцев [22].

Рак желудка

Основой терапии метастатического рака желудка является цитотоксическая терапия, однако недавние достижения в молекулярном понимании рака желудка возродили надежду на то, что таргетные препараты могут быть использованы для улучшения выживаемости и снижения токсичности. Рамуцирумаб является ингибитором рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который продемонстрировал удлинение медианы ВВП у пациентов с распространённым раком желудка до 5,2 месяцев, в то время как в группе плацебо медиана ВВП составила 3,8 месяцев [23].

Трастузумаб дерукстекакан представляет собой конъюгат, состоящий из двух компонентов:

моноклонального антитела к рецептору HER2 и цитотоксического ингибитора топоизомеразы I. Помимо своей эффективности при раке молочной железы препарат также продемонстрировал свою активность в отношении HER2-положительного распространённого рака желудка. В исследовании приняло участие 187 пациентов с метастатическим раком желудка или пищеводно-желудочного перехода, пациенты были разделены на две группы: группа трастузумаба дерукстекакана (n=125) и группа химиотерапии на выбор врача (n=62). Общая выживаемость в первой группе была выше (медиана 12,5 месяцев против 8,4 месяцев), при этом в первой группе объективный ответ наблюдался у 51% пациента, а во второй – у 14% (p < 0,001) [24].

Гепатоцеллюлярный рак

Сорафениб был основным таргетным препаратом в течение последнего десятилетия для лечения гепатоцеллюлярной карциномы. В исследовании TACTICS пациенты с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) были разделены на две группы. В первой группе пациентам проводилась трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и лечение сорафенибом (n=80), второй группе – только ТАХЭ (n=76). Медиана ВВП в первой группе была значительно выше, чем в группе контроля (25,2 месяца против 13,5 месяцев, p=0,006). Таким образом, ТАХЭ в сочетании с сорафенибом значительно улучшают ВВП [25].

В качестве второго препарата первой линии таргетной терапии ГЦК был одобрен ленватиниб. Монотерапия ленватинибом продемонстрировала противоопухолевую активность в течение 4 лет

и более при нерезектабельной ГЦК, сопровождавшаяся инвазией в воротную вену [26]. У пациентов при неэффективности ТАХЭ ленватиниб может обеспечить значительно более длительную общую выживаемость (37,9 месяцев против 21,3 месяцев) и медиану ВВП (16,0 месяцев против 3,0 месяцев) [27].

Однако у части пациентов после терапии сорафенибом вырабатывалась резистентность к этому препарату. В ответ на это был синтезирован первый препарат второй линии терапии ГЦК регорафениб. В исследовании RESORCE принимали участие пациенты, у которых развивалась резистентность к сорафенибу, пациенты были разделены на две группы: группа регорафениба (n=374) и группа плацебо (n=193). Медиана выживаемости составила 10,6 месяца для регорафениба по сравнению с 7,8 месяца для плацебо [28].

Колоректальный рак

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, нацеленный на связывание с рецептором эндотелиального фактора роста сосудов, что приводит к блокированию ангиогенеза. В исследовании VELOUR оценивалась эффективность афлиберцепта у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). Обеим группам назначалась схема химиотерапии FOLFIRI, первая группа (n=612) дополнительно получала афлиберцепт, вторая (n=614) – плацебо. Добавление афлиберцепта значительно улучшило медиану общей выживаемости до 13,5 месяца по сравнению с 12,06 месяца в группе плацебо (p=0,0032), а медиана ВВП составила 6,9 месяца в первой группе и 4,67 месяца в группе плацебо [29].

Также существует несколько препаратов моноклональных антител, продемонстрировавших свою эффективность. Так, например, при добавлении бевацизумаба к любой схеме, содержащей оксалиплатин, удлиняет медиану ВВП у пациентов с мКРР до 9,4 месяца по сравнению с плацебо, где медиана

ВВП составляет 8 месяцев (p=0,0023), однако различия между медианой общей выживаемости не достигли статистической значимости [30]. Для 50% пациентов с мКРР с опухолями дикого типа KRAS/NRAS/BRAF цетуксимаб и панитумумаб (моноклональные антитела к рецептору EGFR) в сочетании с химиотерапией могут увеличить медиану общей выживаемости на 2–4 месяца по сравнению с одной химиотерапией. Для 5–10% пациентов с вариациями последовательности BRAF V600E таргетная комбинированная терапия ингибиторами BRAF и EGFR увеличила общую выживаемость до 9,3 месяца по сравнению с 5,9 месяца для тех, кто получал стандартную химиотерапию [31]. Во всём мире для пациентов с мКРР показан мультикиназный ингибитор регорафениб, который при добавлении к стандартной терапии увеличивает медиану общей выживаемости до 2,5 месяца и медиану ВВП до 1,5 месяца по сравнению с плацебо, а также не оказывает негативного влияния на качество жизни пациентов [32].

Меланома

Меланома является одной из самых злокачественных опухолей, которую в течение многих лет пытались контролировать при помощи химиотерапии. Обнаружение активирующей мутации гена BRAF V600K стало основой для разработки таргетных препаратов. Вемурафениб у пациентов с диссеминированной меланомой по сравнению с дакарбазином продемонстрировал лучший объективный ответ (48% и 5%, соответственно), удлинил медиану ВВП (5,3 месяца и 1,6 месяца, соответственно) и общую выживаемость (13,3 месяца и 10 месяцев, соответственно) [33].

Однако ингибирование BRAF способствовало не только клиническому эффекту со стороны пациента,

но и развитию резистентности со стороны опухоли, благодаря активации белка MEK. В ответ на развитие резистентности была создана комбинация ингибитора BRAF (дабрафениба) и ингибитора MEK (траметиниба), которая уменьшила относительный риск смерти на 29% по сравнению с монотерапией дабрафенибом [34]. Аналогичная комбинация ингибитора BRAF (вемурафениб) и ингибитора MEK (кобиметиниб) так же продемонстрировала свою эффективность по сравнению с монотерапией вемурафенибом и плацебо, удлинив медиану ВВП (12,3 месяца против 7,2 месяца, соответственно) и медиану общей выживаемости (22,3 месяца против 17,4 месяцев, соответственно) [35].

Заключение

Определение специфических особенностей опухолевых клеток даёт возможность целенаправленно воздействовать на них, избегая тем самым многих системных нежелательных эффектов. Однако таргетные препараты всё же обладают токсичностью, что ограничивает их длительное применение и комбинирование с другими группами лекарственных средств.

Другим нежелательным явлением является финансовая составляющая таргетной терапии, которая включает в себя разработку нового препарата, клинические исследования, а также поиск определённых пациентов с определённой мутацией в опухолевых клетках, что определяет высокую стоимость препаратов.

До сих пор актуальной остаётся проблема развития резистентности опухолей к проводимой

терапии, поскольку, блокируя одну мишень, мы не можем избежать активации новой мутации. В опухолевых клетках содержится ещё множество сигнальных путей, способных приводить к прогрессированию опухоли и смерти пациента.

Однако таргетная терапия на сегодняшний день является перспективным направлением в лечении ЗНО, продемонстрировавшая свою эффективность. За последние десятилетия удалось узнать многое о биологии опухолевых клеток, выявить значительное количество специфических молекул-мишеней, разработать препараты, способные целенаправленно воздействовать на них. Хотя это и является лишь начальным этапом в развитии персонализированной онкологии, дальнейшие исследования в этой области будут способствовать появлению более эффективных методов лечения.

Литература | References

- Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today> (Accessed: 27 March 2022)
- Smelov P. A., Nikitina S.YU. (red) Healthcare in Russia. 2021. Moscow. Stat.sb./Rosstat Publ., 2021. (In Russ.)
Смелов П. А., Никитина С. Ю. (ред) Здравоохранение в России. 2021. – Москва: Стат.сб./Росстат, 2021.
- Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70. doi:10.1016/s0092–8674(00)81683–9
- Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- Tyulyandin S. A. Targeted therapy: Twenty years of success and failures. *Practical oncology*. 2019;4(20):274–288. (In Russ.) doi:10.31917/2004274
Тюляндин С. А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений. *Практическая онкология*. 2019;4(20):274–288. doi:10.31917/2004274
- Druker B. J., Talpaz M., Resta D. J., et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(14):1031–1037. doi:10.1056/NEJM200104053441401
- Lynch T. J., Bell D. W., Sordella R., et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2129–2139. doi:10.1056/NEJMoa040938
- Escudier B., Worden F., Kudo M. Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2019;19(2):177–189. doi:10.1080/14737140.2019.1559058
- Cabanillas M. E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in Oncology*. 2019;46(1):57–64. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
- Cabanillas M. E., Ryder M., Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocrine Reviews*. 2019;40(6):1573–1604. doi:10.1210/er.2019–00007
- Ramos H. E., Hecht F., Berdelou A., et al. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine Journal*. 2021;71(2):434–442. doi:10.1007/s12020–020–02426-x
- Kaprin A. D., Ivanov S. A., Sevryukov F. E., et al. Efficacy of external beam radiotherapy and targeted therapy with vandetanib in patients with inoperable and progressive medullary thyroid cancer. *Head and neck tumors*. 2018;8(3):72–76. (In Russ.) doi:10.17650/2222–1468–2018–8–3–72–76
Каприн А. Д., Иванов С. А., Севрюков Ф. Е. и соавт. Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи*. 2018;8(3):72–76. doi:10.17650/2222–1468–2018–8–3–72–76
- Kornblum N., Zhao F., Manola J., et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(16):1556–1563. doi:10.1200/JCO.2017.76.9331
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
- Genuino A. J., Chaikledkaew U., The D. O., et al. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(8):815–824. doi:17512433.2019.1637252
- Cameron D., Piccart-Gebhart M. J., Gelber R. D., et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. 2017;389(10075):1195–1205. doi:10.1016/S0140–6736(16)32616–2
- Mok T., Yang J. J., Lam K. C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line – is there a difference? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(8):1081–1088. doi:10.1200/JCO.2012.43.0652
- Hosomi Y., Morita S., Sugawara S., et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(2):115–123. doi:10.1200/JCO.19.01488
- Remon J., Steuer C. E., Ramalingam S. S., et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Annals of Oncology*. 2018;29:20–27. doi:10.1093/annonc/mdx704
- Solomon B. J., Mok T., Kim D. W., et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167–2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440
- Peters S., Camidge D. R., Shaw A. T., et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):829–838. doi:10.1056/NEJMoa1704795
- Shaw A. T., Riely G. J., Bang Y. J., et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2019;30(7):1121–1126. doi:10.1093/annonc/mdz131
- Patel T. H., Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020;21(9):70. doi:10.1007/s11864–020–00774–4
- Shitara K., Bang Y. J., Iwasa S., et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2419–2430. doi:10.1056/NEJMoa2004413
- Kudo M., Ueshima K., Ikeda M., et al. TACTICS study group. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020;69(8):1492–1501. doi:10.1136/gutjnl-2019–318934
- Takeda H., Nishijima N., Nasu A., et al. Long-term antitumor effect of lenvatinib on unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *Hepatology Research*. 2019;49(5):594–599. doi:10.1111/hepr.13294

27. Kudo M., Ueshima K., Chan S., et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers*. 2019;11(8):1084. doi:10.3390/cancers11081084
28. Bruix J., Qin S., Merle P., et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56–66. doi:10.1016/S0140–6736(16)32453–9
29. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R., et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499–3506. doi:10.1200/JCO.2012.42.8201
30. Piawah S., Venook A.P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019;125(23):4139–4147. doi:10.1002/cncr.32163
31. Biller L. H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2021;325(7):669–685. doi:10.1001/jama.2021.0106
32. Dhillon S. Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 2018;78(11):1133–1144. doi:10.1007/s40265–018–0938-y
33. Chapman P. B., Hauschild A., Robert C., et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2507–2516. doi:10.1056/NEJMoa1103782
34. Robert C., Grob J. J., Stroyakovskiy D., et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):626–636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
35. Sun J., Carr M. J., Khushalani N. I. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. 2020;100(1):175–188. doi:10.1016/j.suc.2019.09.013