

Тульский областной  
онкологический диспансер  
(Тула, Россия)

## НАСУЩНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Е.В. Карабина

### URGENT ISSUES OF DRUG THERAPY AND POSSIBLE SOLUTIONS

*Е.В. Карабина*

*Врач-онколог,*

*заведующая отделением противоопухолевой  
лекарственной терапии,*

*Тульский областной онкологический диспансер, стационар 300053,*

*Тула, ул. Яблочкова, д. 1Б.*

*E-mail: kev-251@yandex.ru.*

*E.V. Karabina*

*Oncologist,*

*Head of Antitumour Drug Treatment Department,*

*Tula Regional Oncology Center, Hospital 300053,*

*Tula, ul. Yablochkova, 1B.*

*E-mail: kev-251@yandex.ru.*

Инновационные диагностические подходы и современные методы лечения злокачественных новообразований, бесспорно, повлияли на увеличение продолжительности жизни больных, однако до сих пор не привели к возможности полного излечения пациентов с диссеминированными формами опухолей. В данной статье освещены причины, совокупность которых мешает сделать метастатический и распространенный рак излечимым заболеванием. Эта публикация демонстрирует критическое осмысление возможностей и недостатков прецизионной онкологии, представляет переходный этап в текущем представлении о месте иммунотерапии в лечении диссеминированных больных, актуализирует место стандартной химиотерапии в эпоху иммунотерапии и таргетной терапии, конкретизирует возможности улучшения результатов лечения распространенных и метастатических форм злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** *прецизионная онкология, эффективность иммунотерапии злокачественных опухолей, эффективность химиотерапии злокачественных опухолей, излечение больных с диссеминированным раком.*

Innovative diagnostic approaches and modern methods of treatment of malignant tumors have undoubtedly influenced the increase in life expectancy of patients, but so far have not led to the possibility of a complete cure of patients with disseminated forms of tumors. This article highlights the reasons that prevent metastatic and advanced cancer from becoming a curable disease. This publication demonstrates a critical understanding of the possibilities and disadvantages of precision oncology, represents a transitional stage in the current understanding of the place of immunotherapy in the treatment of disseminated patients, updates the place of standard chemotherapy in the era of immunotherapy and targeted therapy, concretizes the possibility of improving the results of treatment of common and metastatic forms of malignancies.

**Keywords:** *precision oncology, effectiveness of immunotherapy of malignant tumors, effectiveness of chemotherapy of malignant tumors, recovery of patients with advanced cancer.*

## I. Ожидания и реалии precision oncology

*«Современная эра прецизионной медицины несет в себе столько же проблем, сколько и возможностей».*

(Jordi Remon, Rodrigo Dienstmann)

Ожидания от внедрения прецизионной терапии в клиническую практику онкологов весьма предсказуемы и поддерживаются непрерывным развитием современных молекулярно-генетических и клеточных технологий, а также успехами в разработке секвенирования нового поколения (next generation sequencing NGS). Углубленные характеристики заболевания каждого конкретно больного позволяют надеяться клиницистам на повышение эффективности лечения за счет его прицельной модификации. Поэтому, скорее всего, интенсивность использования NGS в практической онкологии будет ежегодно возрастать. Данный метод является наиболее эффективным способом генетического обследования пациентов с подозрением на наследственный опухолевый синдром. Для проведения секвенирования нового поколения требуется меньший объем биопсийного материала. Помимо изучения клинического потенциала NGS, не менее важным представляется решение научных задач с помощью этого теста: моделирование процессов, происходящих в опухолевой ткани; исследование механизмов онкогенеза, клональной эволюции и резистентности. Ожидания от широкого применения NGS также связаны с возможностью обнаружения новых опухоль-ассоциированных генов, что может вызвать переход от традиционной классификации рака к модели на основе генетических нарушений. Накопление подобных данных имеет шансы стать триггером для разработки инновационных препаратов и способно расширить показания к применению уже существующих лекарств.

Прецизионная диагностика и терапия предполагают пересмотр принципов организации клинических исследований, ориентируя не на локализацию и/или гистологический тип опухоли, как принято в современной методологии, а на наличие в опухоли биомаркеров-мишеней, необходимых для изучаемого препарата («агностическое» назначение препаратов по результатам мультигенного анализа). Такой подход позволяет быстрее набрать целевую (нередко орфанную) субпопуляцию пациентов с определенной мутацией, которая по результатам экспериментальных исследований может быть мишенью для изучаемого препарата. Jay J.N. Park и соавторы, проведя ландшафтный анализ основных протоколов нового дизайна (корзинные – basket, зонтичные – umbrella, платформные – platform), отметили то, что за последние 5 лет количество этих исследований резко возросло, и исследователи надеются на сохранение данной тенденции в течение ближайшего времени [1].

Критическое осмысление реалий прецизионной диагностики и лечения обнажает существующие проблемы и вопросы, которые потребуют детального рассмотрения, а также поиска оптимальных решений:

- сопоставимость наиболее известных панелей для широкого профилирования;
- клиническая значимость генов;
- алгоритмы работы с вариантами неясного клинического значения и целесообразность их репортирования;
- гармонизация процессов сбора данных для обеспечения эффективной и надежной интерпретации молекулярной и клинической информации;
- избыток получаемой и неиспользуемой информации;
- регуляторные и этические аспекты;
- фармакоэкономическая обоснованность;
- время ожидания результатов;
- поиск исследований с подходящим таргетным препаратом;
- доступ к необходимому лечению, на основании выявленных альтераций;
- использование препаратов по незарегистрированным показаниям;
- местоположение мультигенного тестирования относительно конкретных этапов болезни и целесообразность повторных тестирований;
- наличие дискордантности в воспроизводимости результатов между различными мультигенными панелями.

С переходом от одиночных генных тестов и небольших панелей к более крупным генным панелям и платформам полноэкзомного и полногеномного секвенирования, интерпретация и приоритизация генетических изменений, имеющих клиническое значение для отдельных опухолей, стала серьезной проблемой [2]. Кроме того, существует ряд технических и аналитических трудностей, связанных с идентификацией транскриптов слияния генов, некоторые из которых представляют критические онкогенные факторы, имеющие терапевтическое значение для различных видов рака [3, 4]. Биоинформационные конвейеры для обнаружения слияния генов являются достаточно сложными, как при выводе из тестов секвенирования ДНК, так и при идентификации с помощью золотых стандартов [4].

Перечисленные проблемы NGS сопряжены с определенным риском неправильных клинических решений, за которыми могут последовать катастрофические исходы для больных.

В существующей на сегодняшний день модели прецизионной онкологии мультигенный анализ опухоли с последующим назначением соответствующих препаратов чаще всего проводят предлеченным пациентам с поздней стадий заболевания и исчерпанностью возможностей лекарственной терапии, невосприимчивым к различным методам лечения,

с молекулярно сложным заболеванием. Данный подход нельзя назвать оптимальным. В идеале современная терапия должна предусматривать мониторинг характеристик опухолевых клонов на протяжении всех этапов медицинской помощи. Концепция прецизионной терапии очень понятна в идеализированных условиях, при которых выявленная драйверная мутация определяет опухолевую прогрессию и присутствует во всех клетках всех очагов (метастатических, первичном). В такой ситуации препарат, мишенью для которого является эта мутация, может вызвать выраженную и длительную регрессию опухоли. Судить о сложности динамического процесса приобретения новых мутаций под воздействием многократных линий терапии во времени по одному участку опухоли, особенно если он взят в дебюте заболевания, нецелесообразно. Возникает резонный вопрос: как часто мы занимаемся лечением «прошлого» опухолевых заболеваний? Перенос мультигенного тестирования на этап принятия решения о назначении 1 линии терапии лишает пациента возможности применения препаратов с доказанной эффективностью. В тоже время использование концепции прецизионной терапии на поздних этапах болезни сопряжено с высоким риском того, что ослабленный и глубоко предлеченный пациент может не дождаться не только лечения, но и результатов тестирования. Неизбежное формирование опухолевой гетерогенности (интратуморальной, интертуморальной, интерцеллюлярной) под влиянием лечения представляет огромную проблему для клинической и фундаментальной онкологии. Попытка проведения многократных мультигенных тестов на каждом этапе прогрессирования заболевания может обернуться серьезной проблемой финансовой токсичности. Кроме того, остается открытым вопрос, насколько клиническая эффективность индивидуализированного подхода превышает таковую при эмпирическом назначении зарегистрированных препаратов в качестве средства последней надежды. Поэтому в настоящее время реальное влияние концепции прецизионной онкологии на судьбы пациентов в широком масштабе остается весьма неопределенным.

Проблемы начинаются с этапа прецизионных онкологических исследований. По мнению Karolina Strzebonska и Marcin Waligora, для новых дизайнов характерны ряд этических сложностей и проблем, касающихся научной обоснованности, баланса риска и выгоды, а также особенностей информированного согласия [5]. Авторы считают, что первым аспектом, который может представлять угрозу научной обоснованности подобных исследований, является разработка метода лечения, направленного только на одну мутацию, тогда как опухоли могут содержать множество мутаций одновременно [5]. В глобальном масштабе, сконцентрированность только на молекулярной терапии, направленной на одиночную

мутацию, без учета сложности биологии опухоли и ее динамики, может привести не только к отсутствию выгоды для глубоко предлеченного пациента, но и к искажению интерпретации полученных данных. В идеале, пациенты сравниваемых групп (экспериментальные и стандартные) должны иметь сходные генетические изменения в опухоли для того, чтобы быть сопоставимыми и представлять относительно однородную популяцию.

Возвращаясь к работе Karolina Strzebonska и Marcin Waligora, следует отметить то, что авторы указывают на ограниченные прямые выгоды для пациентов подобных исследований, а также на определенный период ожидания потенциальными участниками результатов генетического скрининга. Кроме того, неадекватный размер выборки (недостаточное количество пациентов) в группах исследования и использование суррогатных конечных точек, по мнению авторов, могут привести к одобрению препарата без подтвержденной эффективности [5]. В корзинных и зонтичных исследованиях основными измеримыми результатами являются суррогатные конечные точки: выживаемость без прогрессирования; время до прогрессирования; сокращение опухоли; процент пациентов, реагирующих на лекарство или биомаркеры, которые могут предсказать клинические результаты. Суррогатные конечные точки заменяют клинически значимые конечные точки и используются для того, чтобы указать, работает лечение или нет. Использование суррогатных конечных точек на определенных этапах исследований оправдано [6–8], и их преимущество заключается в способности дать информацию о действии лекарства быстрее, чем долгосрочные клинические результаты. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что суррогатные конечные точки не всегда приводят к ориентированным на пациента результатам [7, 9–11]. Этот факт указывает на весьма спорный характер прямой выгоды для участников данных испытаний [5]. В онкологических исследованиях оптимальная прямая выгода может быть той, которая достижима в ориентированных на пациента результатах, таких как общая выживаемость и/или качество жизни [8].

Проблема прецизионных испытаний, касающаяся научной обоснованности и связанная с недостаточным накоплением пациентов для проведения терапии, может повлиять на статистические методы и мощность, а также поставить под сомнение достоверность результатов. Кроме того, ожидание большого количества пациентов, которые несут определенную мутацию, продлевает исследование и задерживает публикацию результатов испытания [5].

По мнению Karolina Strzebonska и Marcin Waligora, для зонтичных и корзинных дизайнов исследований характерны определенные особенности информированного согласия, связанные с чрезмерным ис-

пользованием таких фраз, как «персонализированная медицина», «специализированная терапия», что может вводить в заблуждение и вызывать личные убеждения в направленности протокола на индивидуальную выгоду здоровью пациента [5]. Авторы предлагают избегать подобных формулировок в основных протоколах и использовать более обобщающие термины, такие как «терапия, основанная на геномике». Однако даже самый продуманный дизайн прецизионного исследования в онкологии солидных опухолей не позволит ответить на 3 ключевых вопроса: 1. Насколько оправданы ожидания пациента? 2. Насколько оправдано ожидание результатов расширенного генетического исследования? 3. Какова предполагаемая эффективность препарата?

В 2015 году Funda Meric-Bernstam с соавторами опубликовала интересную работу, в которой осветила несколько проблем, ограничивающих включение больных в прецизионные клинические исследования: 23% из 2601 зарегистрированных пациентов не проходили тестирование из-за недостаточного количества или качества ткани или ДНК; из 2000 больных с проведенным генетическим профилированием 17% пациентов не вернулись в онкологический центр после тестирования; 13% выбрали лечение ближе к дому; 6% пациентов не начали новое лечение в результате ухудшения состояния; 105 пациентов (5%) умерли в течение 3 месяцев после тестирования [12]. Время от подписания информированного согласия до геномного отчета составляло в среднем 26 дней (и это при проведении 11-генной, 30-генной и 50-генной панелей!). Кроме того, авторы данной публикации указали на то, что даже те исследования, в которых тестирование проводилось в клинике, где планировалось лечение, продемонстрировали сложности, связанные с предложением вариантов терапии на основании выявленных нарушений для всех пациентов [12].

Jordi Remon и Rodrigo Dienstmann считают, что перед внедрением молекулярного профилирования для прецизионной терапии следует рассмотреть большой спектр очень практичных вопросов: 1. Какова реальная доля больных раком, имеющих показание для проведения NGS, которые получают пользу от подобранной на основании теста терапии? 2. Можем ли мы перевести это преимущество на всю популяцию больных раком или врачи вынуждены переоценивать потенциальную пользу от препаратов на молекулярной основе? 3. Каково приемлемое время перехода от NGS к началу терапии у пациентов с распространенным раком? 4. Должны ли мы проводить молекулярный скрининг заранее во время постановки диагноза или есть какое-то значение для последовательного тестирования с целью выявления возникающих изменений генома у пациентов, у которых опухоли прогрессируют на таргетной терапии? 5. Как интерпретировать всю информацию, представленную большими панелями NGS (в совокуп-

ности или как отдельные геномные события)? 6. Как расставить приоритеты терапии, когда одновременно происходят множественные целенаправленные изменения, включая мутационную нагрузку в качестве нового прогностического маркера выбора иммунотерапии? 7. Каково психологическое влияние этой стратегии на пациентов и их семьи, особенно при выполнении комбинированного секвенирования ДНК зародышевой линии? 8. Сможем ли мы когда-нибудь внедрить прецизионную онкологию в глобальном масштабе? [13].

Универсальность ответа на все эти вопросы пока заключается в том, что имеющиеся на сегодняшний день данные клинических испытаний, ясно указывают на невозможность проведения широкого геномного профилирования всем пациентам и акцентируют внимание на субоптимальных результатах терапии в соответствии с данными NGS при разнообразных солидных опухолях [12, 14–32]. Из более 6000 и 11000 пациентов с запущенными или рефрактерными солидными опухолями, прошедших скрининг в исследованиях NCI-MATCH [32] и MSK-IMPACT [15], только 18% и 11% соответственно получили таргетную терапию [32, 15]. Более пессимистичные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании Carolyn J. Presley и соавторов [33]. Среди 5688 человек с прогрессирующим немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) у 875 (15,4%) больных проведено геномное секвенирование, а у 4813 (84,6%) – рутинное тестирование. Из 875 пациентов, у которых использовалось широкое геномное секвенирование, только 4,5% получили таргетное лечение на основании результатов тестирования. Кроме того, было показано отсутствие значимой корреляции между широким геномным секвенированием и 1-годовой летальностью [33]. В 2018 году John Marquart и соавторы также опубликовали интересные данные о низком проценте пациентов с онкологическими заболеваниями в США, получающих пользу от прецизионной терапии (менее 7%) [34]. Авторы пришли к выводу о том, что одна из стратегий, направленных на улучшение результатов лечения онкологических пациентов США, должна заключаться в стимулировании развития иммунотерапевтических подходов и цитотоксической терапии [34].

Высокая стоимость затратных прецизионных технологий и методов терапии ЗНО, не имеющих пока четкого коэффициента полезности в общей популяции пациентов, ставят под сомнение целесообразность рассмотрения данного направления в качестве стандартных методик рутинной практики. Поэтому вопрос о таргетизации пациентов для проведения NGS, а также определение этапа болезни, на котором наиболее целесообразно использовать данное тестирование, наряду с другими, ранее обозначенными проблемами, требуют дальнейшего изучения.

## II. Переходный этап в текущем представлении о месте иммунотерапии в лечении диссеминированных больных

Конечный результат эффективности цитостатической и таргетной терапии диссеминированных форм ЗНО на протяжении длительного времени лишил онкологическое сообщество и пациентов надежды на возможность лекарственного излечения больных с метастатическими опухолями. Открытие нового метода модуляции иммунного ответа и связанные с ним достижения в области иммунотерапии опухолей на определенном этапе вселяли оптимизм.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) показали свое преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных новообразованиях, как по эффективности, так и по переносимости [35], а также продемонстрировали возможность значимого увеличения доли больных с длительным сохранением контроля над заболеванием [36]. В 2019 году Elvire Pons-Tostivint и соавторы опубликовали результаты количественного определения доли пациентов, у которых отмечались продолжительные ответы на ИИКТ, в сравнении с таковыми при использовании других классов лекарственных препаратов [35]. Для оценки частоты достижения длительных ремиссий и длительной выживаемости, в случаях применения ИИКТ и «стандартной» терапии сравнения, авторы отобрали рандомизированные исследования III фазы, опубликованные в интервале между 2000 и 2018 годами, в которых хотя бы одна из ветвей была представлена иммунотерапевтическими препаратами (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, дурвалумаб и тремелимуаб). В данной работе с целью терминологической формализации понятия «долгосрочный ответ», исследователи произвольно определили ремиссию, которая длилась в три раза дольше, чем медиана выживаемости без прогрессирования для всех групп больных, включенных в исследование (рукав А – группы пациентов, получавших ИИКТ; рукав В – группы больных, у которых применялась терапия сравнения). Основным условием для отнесения пациента к категории больных с длительной общей выживаемостью, являлась продолжительность жизни, как минимум вдвое превышающая медиану общей выживаемости для всех пациентов, включенных в исследование, в рамках которого проводилось лечение. Было отобрано 19 исследований, суммарно включивших 11640 больных, распределенных на 42 исследуемых группы (26 групп получали ИИКТ, 16 – терапию сравнения). В исследования включались больные с меланомой (7 исследований), с немелкоклеточным раком легкого (5 исследований), с уротелиальным раком (2 исследования), с раком предстательной железы (2 исследования), с раком головы и шеи, с раком желудка, с раком почки (по одному исследованию). Из 16 групп

терапии сравнения, в 11 применялась химиотерапия, в одной – таргетная терапия, в 3 группах пациенты получали плацебо, в одной использовалась вакцина. Двенадцать из 19 анализируемых исследований включали ранее предлеченных больных (II и более линии лечения). Кроссовер для контрольной группы был допустим в 5 исследованиях (26%). При средней медиане наблюдения 15,7 месяца (диапазон от 5 до 38 месяцев) средняя медиана выживаемости без прогрессирования существенно не различалась между больными, получавшими ингибиторы ИИКТ и терапию сравнения, составив 3,8 месяца (95% ДИ, диапазон от 3,0 до 4,7 месяцев) против 3,5 месяца (95% ДИ, диапазон от 2,9 до 4,0 месяцев) соответственно ( $p=0,98$ , Mann-Whitney U test). Однако при этом средняя доля больных, достигших длительной ремиссии, согласно определению, принятому в исследовании, оказалась в 2,3 раза выше среди получавших ИИКТ (25% (95% ДИ, диапазон от 22 до 28%) против 11% (95% ДИ, диапазон от 9 до 14%) в группе стандартной терапии сравнения,  $p<0,001$ , Mann-Whitney U test). Различалась и средняя медиана общей выживаемости, которая составила 14,6 месяца (95% ДИ, диапазон от 11 до 18 месяцев) в группах ИИКТ против 11,0 месяцев (95% ДИ, диапазон от 7,6 до 14 месяцев) в контрольных группах ( $p=0,03$ , Mann-Whitney U test). Среди больных, получавших различные варианты ингибиторов ИИКТ, частота достижения длительных ремиссий различалась между собой: 28% у тех, кому назначалась анти-PD-1/ PD-L1 терапия (95% ДИ, диапазон от 24 до 31%) против 18% пациентов, использовавших анти-CTLA-4 агенты (95% ДИ, диапазон от 15 до 21%) ( $p<0,001$ , Mann-Whitney U test). Мультивариантный анализ в рамках данного исследования продемонстрировал то, что применение анти-PD-1/ PD-L1 терапии ( $p<0,001$ ) и использование ИИКТ в качестве первой линии лечения ( $p=0,02$ ) оказались независимыми факторами, ассоциированными с достижением длительной ремиссии [36].

В 2020 году были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа клинической эффективности и безопасности ингибиторов анти-PD-1/ PD-L1 в терапии распространенного или метастатического рака 21047 пациентов из 35 рандомизированных клинических исследований [37]. Авторы данной работы продемонстрировали большую эффективность вышеуказанной группы препаратов по сравнению с традиционными методами лечения и представили надежные доказательства баланса между безопасностью и преимуществами ИИКТ. Кроме того, исследователи указали на особый выигрыш ингибиторов анти-PD-1/ PD-L1 у пациентов мужского пола моложе 65 лет, у курящих или куривших ранее, без метастатического поражения ЦНС или печени, без мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и при наличии высокой экспрессии PD-L1. По мнению авторов, исследование имело ряд ограничений: 1. Полученные данные были основаны

исключительно на фактических результатах исследования, а не на результатах отдельных пациентов; 2. Невозможность исключения влияния других переменных помимо лечения, которые могли повлиять на эффективность ингибиторов анти-PD-1/ PD-L1 из-за различий между исследованиями; 3. Преобладание исследований по изучению эффективности иммунотерапии при раке легких (10248 пациентов (48,7%) имели распространенный или метастатический рак легкого); 4. Преобладание исследований по изучению эффективности ингибиторов анти-PD-1; 5. Большинство включенных исследований имели открытый дизайн, вследствие чего, в контрольной группе могли быть пациенты, которые не получали лекарства в строгом соответствии с запланированным распределением; 6. Из-за отсутствия исходных данных не представлялось возможным провести анализ подгрупп на основе большего количества предельных значений PD-L1 (5%, 10% и 20%), других молекулярных маркеров (ROS, ALK или мутационной нагрузки), а также клинических стадий. Авторы акцентировали внимание на необходимости проведения дальнейшего исследования с целью выяснения долгосрочной эффективности и безопасности ингибиторов анти-PD-1/ PD-L1, а также для определения портретов пациентов, которые получают наибольшую пользу от лечения этими агентами [37].

Несмотря на определенные успехи ИИКТ в первой, второй и последующих линиях терапии самых разнообразных ЗНО, современные иммуно-терапевтические подходы являются наилучшим лечением далеко не для всех пациентов. Универсальный опухоль-неспецифичный механизм действия данной группы препаратов, независящий от классических предсказательных факторов эффективности химиотерапии или таргетной терапии, обеспечивал выраженный разброс в частоте объективных ответов (ЧОО) [38, 39], редкость сверхдолгих ответов при большинстве злокачественных опухолей, в том числе при тех, которые можно рассматривать как иммунокомпетентные (например, меланома, рак почки, рак легкого без активирующих мутаций и т. д.). Подобная ситуация инициировала начало активного поиска предиктивных факторов, позволяющих обеспечить лечение больных с высоким шансом достижения эффекта от ИИКТ. К сожалению, на сегодняшний день выделено всего лишь несколько критериев, с помощью которых можно попытаться повысить ожидаемую эффективность препаратов.

Первым и наиболее распространенным предиктивным маркером стала экспрессия PD-L1, а также производные методики его подсчета (TPS, CPS). Наличие экспрессии PD-L1 действительно позволила выявить больных с более высоким шансом на ответ. Однако даже при таком уровне отсека как 50% и более экспрессирующих клеток, на лечение отвечают не все, равно как и при низком проценте экспрессии встречаются пациенты, которые выигрывают от анти-

PD1 терапии и имеют выраженные и длительные ответы. Критика экспрессии PD-L1 основывается на том, что в случае спонтанной или индуцированной изменениями внутриклеточных сигнальных каскадов данный маркер не будет отражать существование реального противоопухолевого иммунитета, который был заблокирован индукцией экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Кроме того, определение экспрессии этого белка в опухоли ассоциировано с рядом проблем, обусловленных вариабельностью ее во времени, в зависимости от лечения и наличием экспрессии на клетках стромы [40].

В рутинную практику достаточно успешно интегрирован маркер, ассоциированный с высоким числом мутаций – микросателлитная нестабильность, возникновение которой определяется нарушениями работы системы коррекции неспаренных оснований [41]. Однако, частота встречаемости данного нарушения невелика, а его отсутствие не свидетельствует об отсутствии шанса на успех от применения ИИКТ. Механизм действия ИИКТ предполагает то, что противоопухолевый эффект может развиваться только при условии естественно сформировавшегося иммунного ответа, и наличия в опухоли активированных Т-лимфоцитов, способных специфически распознавать антигены, отличающие злокачественные клетки от нормальных [42]. Понимание важности изучения противоопухолевых иммунологических реакций (с целью воздействия на микроокружение и неоантигены, блокада супрессивных сигналов и т. д.), а также поиск предиктивных маркеров гиперпрогрессии и валидированных тестов, направленных на детекцию первичной и вторичной иммунорезистентности, не вызывают сомнения. Однако концентрация научного внимания на поиске «микромаркеров» предикции иммунного ответа напоминает путь развития прецизионной онкологии. Очевидно то, что даже самое детальное рассмотрение механизма действия на клеточном уровне не может удовлетворить клиницистов, поскольку нужен комплексный анализ событий на всех уровнях: от молекулярного этапа до центральной регуляции. Вероятно, предиктивными критериями эффективности ИИКТ, характеризующими состояние макроорганизма, в ближайшем будущем могут стать ожирение и возможно, микробиота. Предиктивная роль микробиома была подтверждена в рамках анализа клинических данных о лечении онкологических пациентов ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [43–46].

Ожирение, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему, до определенного момента практически не изучалось с позиции влияния на противоопухолевый иммунный ответ.

В 2019 году Rivadeneira D.V. и соавторы опубликовали результаты работы, в которой идентифицировали адипокин лептин в качестве мощного ремодулирующего опухолевое микроокружение агента,

усиливающего метаболическую функцию Т-клеток (*in vitro* и *in vivo*) [47]. Однако в другом доклиническом исследовании было описано парадоксальное (как положительное, так и отрицательное) влияние ожирения на иммунные реакции, выражавшееся в истощении Т-клеток у мышей с разными моделями опухолей при участии лептин-опосредованной передачи сигнала, что в свою очередь приводило к более высокой PD1 экспрессии и увеличивало чувствительность к ИИКТ [48].

Новые данные, полученные в результате крупного анализа, объединившего результаты четырех исследований (одно исследование 3 фазы (ОАК) и 3 исследования 2 фазы (POPLAR, BIRCH, FIR)), по эффективности и безопасности атезолизумаба, выявили прямую связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и общей выживаемостью у пациентов в группе атезолизумаба [49]. Цель анализа заключалась в оценке связи между ИМТ и общей выживаемостью, выживаемостью без прогрессирования и частотой побочных явлений, связанных с лечением. Из 2110 включенных в анализ больных 1434 пациента (890 мужчин с медианой возраста 64 года) получали атезолизумаб и 676 пациентов (419 мужчин с медианой возраста 63 года) – доцетаксел. Авторы выявили прямую связь между увеличением ИМТ и общей выживаемостью у пациентов, получавших атезолизумаб. Ожирение было связано со значительным улучшением продолжительности жизни больных, у которых применялся атезолизумаб, в отличие от тех, кто лечился доцетакселом. Корреляция между лучшей выживаемостью и ИМТ была наиболее выраженной в подгруппе пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Риск смерти снижался у больных с категорией экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$  опухолевых клеток или  $\geq 10\%$  опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток;  $n=436$ ) в группе с ожирением на 64% (отношение рисков 0,36) и в группе с избыточным весом на 31% (отношение рисков 0,69). Риск прогрессирования болезни также был ниже в группах с ожирением (HR=0,68) и избыточным весом (HR=0,72). ИМТ не влиял на частоту нежелательных явлений, обусловленных терапией. Таким образом, авторы делают вывод, что высокий ИМТ, по-видимому, независимо связан с улучшением выживаемости на терапии атезолизумабом у пациентов с НМРЛ. В будущем, исходный ИМТ следует учитывать при планировании клинических исследований и рассматривать в качестве фактора стратификации [49].

Alain Gelibter и соавторы в одной из своих работ высказали предположение о том, что ожирение следует рассматривать не как положительный прогностический фактор, а скорее, как посредник иммунной дисфункции и прогрессирования опухоли, на который можно успешно влиять путем ингибирования PD-1/ PD-L1 [50].

На основании вышеописанных сведений можно говорить о появлении дополнительного предиктив-

ного фактора, способного лучше идентифицировать когорту пациентов с наибольшим потенциальным выигрышем от ИИКТ. Очевидным становится факт того, что ИМТ должен учитываться при стратификации пациентов в рандомизированных клинических исследованиях с целью снижения риска систематических ошибок при анализе их результатов. Изучение механизмов влияния ожирения на эффективность иммунотерапии может послужить основой для создания новых лекарственных препаратов, потенцирующих эффект ИИКТ.

Ни один из маркеров по отдельности не сможет служить абсолютным предиктором, так как развитие противоопухолевого иммунного ответа на каждом этапе подвержено воздействию множества факторов, и решение проблемы кроется только в комплексной оценке переменных [42]. Глубокая персонификация, основанная на знании механизмов формирования противоопухолевого иммунного ответа в каждой конкретной ситуации, кажется перспективной, но с позиции практического применения – пока невыполнимой. Не исключено то, что фокус дальнейших исследований будет переключен на центральную регуляцию иммунной системы.

### III. Место стандартной химиотерапии в эпоху иммунотерапии и таргетной терапии

Противоопухолевая химиотерапия с середины XX века укрепила свои результативные позиции в повседневной клинической практике, обеспечив возможность излечения некоторых форм лейкозов, злокачественных лимфом, герминогенных и трофобластических опухолей, опухолей семейства саркомы Юинга, остеогенных сарком, а также опухолей детского возраста. Для некоторых диссеминированных форм солидных опухолей удалось существенно увеличить продолжительность и качество жизни [51–53]. Несмотря на то, что предел «грубого» лечебного потенциала цитостатических агентов давно достиг своего максимума, «классическая химиотерапия» достаточно прочно сохраняет определенное местоположение в мировых клинических рекомендациях в качестве адьювантной, неоадьювантной, лечебной и паллиативной опций. Совершенствование методик сопроводительной терапии существенным образом позволило повысить качество и результативность цитостатического лечения, наряду с уменьшением его токсичности, в том числе и у пожилых пациентов. Попытки повышения эффективности таргетной терапии и иммунных ингибиторов контрольных точек (ИИКТ), стремление извлечь максимальную выгоду от использования комбинаций этих препаратов, а также создание новых агентов, направленных на комплексную модуляцию иммунных реакций, пока, к сожалению, не демонстрируют ярких и обнадеживающих результатов. Именно поэтому концепция «убий-

ства» (апоптоза) опухолевых клеток «универсальной армией» ранее изученных схем химиотерапии на протяжении длительного времени будет активным компонентом лечения онкологических больных.

Несмотря на обилие исследований, посвященных изучению эффективности таргетных препаратов и иммуно-терапевтических агентов, до недавнего времени активно проводились работы, направленные на изучение и совершенствование адьювантной химиотерапии, в частности у больных раком билиарного тракта [54–57], раком молочной железы [58, 59], раком поджелудочной железы [60], коло-ректальным раком [61, 62], а также у пациентов с ЗНО других локализаций [63–66].

Активный интерес по-прежнему вызывают исследования эффективности цитостатических агентов при диссеминированных формах опухолей [67–72]. Подобная «шлифовка» ранее изученных режимов напоминает историю с непрерывным усовершенствованием цитостатической терапии детских гемобластозов и солидных опухолей, позволившим существенно улучшить отдаленные результаты лечения педиатрических пациентов. Увы, на пути потенциальных успехов химиотерапии стоят нерешенные проблемы динамической гетерогенности ЗНО и репопуляции опухолевых клеток, обладающих нестабильностью генома и способностью изменяться под действием мутагенного эффекта цитостатических агентов [73]. Попытка ухода от общепринятых принципов классической химиотерапии в сторону альтернативных методов использования цитостатиков (метрономная терапия, высокодозная химиотерапия, дозовая интенсификация, адаптивная терапия, комбинации с иммунотерапией и т. д.) позволяет вселить определенный оптимизм в отношении увеличения беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости, но не в отношении полного выздоровления больных. Поэтому концепция хронизации заболевания за счет последовательного применения изученных опций в ближайшее время будет превалировать над возможностью создания универсального препарата, позволяющего одномоментно решить проблему резистентности. Это связано не только с гетерогенностью, но и с отсутствием комплексного подхода в лекарственном лечении ЗНО, который в идеале должен учитывать кинетику опухолевого роста, микроокружение, гомеостаз макроорганизма, динамику генетического «портрета» опухоли, эпигенетическую регуляцию и другие факторы. Именно поэтому на протяжении всей истории существования противоопухолевой лекарственной терапии мы наблюдаем стабильный принцип использования комбинаций зарегистрированных препаратов (цитостатик\ цитостатики + таргетный агент, цитостатик\ цитостатики + иммунопрепарат, цитостатик\ цитостатики + таргетный агент + иммунопрепарат). Палитра успехов и поражений данной концепции лечения весьма

разнообразна [74–78] и в большинстве своем представлена присоединением новых агентов к ранее изучавшимся химиопрепаратам [79–85]. Одним из наиболее ярких исторических примеров является лечение колоректального рака, заключающееся в последовательном или комбинированном применении фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана с таргетными анти-EGFR и\или антиангиогенными агентами на основании молекулярно-генетического профиля опухоли, которое позволило увеличить общую продолжительность жизни больных с 4–5 до 24–33 месяцев [86–88].

Выраженный интерес в последнее время вызывает использование метрономной терапии – стратегии хронического непрерывного введения низких доз противоопухолевых лекарственных препаратов с целью воздействия не только на опухолевые клетки, но и на иммунологическое микроокружение и ангиогенез [89]. Особенностью данного метода лечения является его эффективность независимо от линии применения. Имеется предположение о связи различных механизмов действия низких доз цитостатиков с преодолением приобретенной резистентности за счет влияния на микроокружение опухоли [90]. Кроме того, преимущества метрономной терапии заключаются в отсутствии клинически-значимой токсичности и в возможности применения данного метода у пожилых и соматически ослабленных пациентов. Возродившийся интерес к метрономной терапии также обусловлен возможностью ее перспективного комбинирования с ИИКТ [91].

Понимание предела эффективности прецизионной онкологии и иммунотерапевтических опций, открывает возможности для дальнейшей таргетизации пациентов с целью более результативного использования химиотерапии. В 2018 году John Marquart В.А. и соавторы, опубликовав данные о низком проценте пациентов с онкологическими заболеваниями в США, получающих пользу от прецизионной терапии, пришли к выводу о том, что одна из стратегий, направленных на улучшение результатов лечения, должна заключаться в стимулировании развития иммунотерапевтических подходов и цитотоксической терапии [34]. Этот вывод прекрасно соотносится с фактами из области фундаментальной науки. Считается, что химиотерапевтические агенты способствуют «появлению» опухолевых антигенов и инициируют привлечение клеток иммунной системы непосредственно к очагу новообразования. Концепция способности цитостатической терапии изменять микроокружение опухоли и увеличивать эффективность последующей иммунотерапии была продемонстрирована в исследовании Voogwerk и соавторов [92], в которое включили 67 пациенток с метастатическим трижды-негативным раком молочной железы. Больные получали терапию ниволумабом либо с самого начала лечения, либо после индукционного воздействия радиационной или цитостатической терапией. Было установлено, что

краткосрочное применение цисплатина или доксорубицина значительно увеличивают вероятность ответа на иммунотерапию. Назначение цитостатиков сопровождалось перепрограммированием профиля экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа [92].

В интервью изданию Cancer world Preview в 2015 году Нобелевский лауреат Джим Уотсон, призывая онкологическое сообщество критически посмотреть на достижения таргетной терапии, сказал следующее: «Мы недооценили, насколько важно убивать раковые клетки – просто убивать... Все химиотерапевтические препараты основаны на том, что они вызывают апоптоз. Пуфф! Клетки умирают. Но таргетные препараты не убивают! Они останавливают рост клеток. Но не обязательно убивают их. Иногда они ведут к апоптозу, но не простым и очевидным путем. На это не обращают внимания» [93].

#### IV. Отсутствие движения в сторону излечения больных с диссеминированным раком

*«ДНК помогла найти причины рака, но вряд ли откроет секрет его лечения... Мы знаем, что существующий подход не работает, поскольку по большому счету, нам не удалось значительно снизить смертность от рака.»*

(Джим Уотсон [93])

Инновационные подходы и современные методы лечения ЗНО бесспорно повлияли на увеличение продолжительности жизни больных, однако до сих пор не привели к возможности полного излечения пациентов с диссеминированными формами опухолей. Наиболее простое философское объяснение можно свести к запрограммированной неспособности высшего разума оказывать влияние на эволюционный процесс. Однако, если попытаться с научных позиций объяснить причины того, что мешает сделать диссеминированный рак излечимым заболеванием, то можно выделить несколько аспектов, совокупность которых обуславливает невозможность излечения больных с диссеминированными формами ЗНО:

1. Сложности в прогнозировании и воздействии на процессы клональной эволюции, гетерогенности опухоли, формирование лекарственной резистентности, а также невозможность «обнуления клонов» на каждом этапе течения опухолевого процесса;
2. Увлеченность поиском новых сигнальных путей и ставка на прецизионную онкологию;
3. Дефицит исследований по перепрофилированию препаратов в онкологии;
4. Преобладание клинических исследований, изучающих препараты идентичного механизма действия;
5. Недооценка важности изменений подходов лекарственной терапии в клинической практике и

дефицит рандомизированных клинических исследований III фазы, направленных на изучение этих подходов (адаптивная терапия, метрономная терапия и ее комбинации с другими агентами, превентивная комбинированная терапия, интермиттирующие режимы терапии, высокодозная химиотерапия);

6. Недостаток исследований по интеграции тематического моделирования для идентификации оптимального времени и интенсивности противоопухолевого воздействия;

7. Редко-меняющийся вектор глобальных направлений доклинических и клинических исследований в мировой науке и практике, направленных на поиск противоопухолевых препаратов;

8. Маркетинговые оправдания финансовых затрат на разработки противоопухолевых лекарственных препаратов, продемонстрировавших в реальной практике отсутствие значимой пользы для пациента и связанные с попыткой «реанимировать» их путем присоединения в качестве комбинаторных партнеров к другим, изучаемым противоопухолевым препаратам в рамках иных клинических исследований;

9. Недостаточное финансирование лабораторных исследований и последующей их ступенчатой реализацией в предклинические и клинические этапы на уровне государства;

10. Недостаточный акцент исследований на биологию опухолевой клетки;

11. Недооценка влияния факторов внешней среды и макроорганизма (здоровое питание, поддержание физической активности, центральная регуляция гомеостаза, системное воспаление и т. д.);

12. Завышенные ожидания от результатов клинических исследований, слабо-транслирующихся в эффективную клиническую практику;

13. «Долгая жизнь» в клинических рекомендациях и инструкциях по применению противоопухолевых препаратов, лекарств, продемонстрировавших спорную эффективность;

14. Нерациональное применение имеющихся подходов в лечении злокачественных опухолей.

#### V. Возможности решения

При имеющихся в настоящее время подходах в арсенале лечебных и диагностических опций, диссеминированный рак представляется неизлечимым заболеванием. Осознание перечисленных проблем клинического, научного и фармако-экономического характера в сфере онкологии является начальным шагом для попытки решения данных вопросов. Важная роль в повышении шансов распространенных и метастатических форм ЗНО на приобретение статуса хронических заболеваний с длительной выживаемостью, отводится консолидации медицинских и научных онкологических сообществ, развитию клинических исследований и интеграции их результатов

в практическую деятельность онкологов при активной законодательной и финансовой поддержке государства. Конкретизируя возможности решения этих проблем, можно выделить следующую совокупность аспектов, направленных на улучшение результатов лечения диссеминированных форм рака:

1. Изменение подходов лекарственной терапии в клинической практике (адаптивная терапия, метрономная терапия и ее комбинации с другими агентами, превентивная комбинированная терапия, интермиттирующие режимы терапии, высокодозная химиотерапия);

2. Инициирование, активное продолжение и государственная поддержка исследований по перепрофилированию препаратов в онкологии, исследований по интеграции математического моделирования для идентификации оптимального времени и интенсивности противоопухолевого воздействия;

3. Инициирование, активное продолжение и государственная поддержка проведения рандомизированных клинических исследований III фазы, направленных на изучение альтернативных подходов к лечению (адаптивная терапия, метрономная терапия и ее комбинации с другими агентами, превентивная комбинированная терапия, интермиттирующие режимы терапии, высокодозная химиотерапия);

4. Активная поддержка и финансирование лабораторных исследований с последующей их ступенчатой

реализацией в предклинические и клинические этапы на уровне государства;

5. Инициирование, активное продолжение и государственная поддержка проведения исследований, направленных на изучение иммуноонкологии (манипулирование микробиомом, воздействие на микроокружение, сенситизация опухолей к ИИКТ, новые комбинации для индукции и восстановления противоопухолевого иммунного ответа, вакциноterapia, CART и т. д.);

6. Смещение акцента научных целей исследований в сторону биологии опухолевой клетки и ее метаболизма;

7. Создание и поддержание глобальной базы учета пациентов, показавших исключительный ответ на лечение;

8. Национальные и международные системы обмена данных и анализа биообразцов больных;

9. Совершенствование систем детекции молекулярно-генетических нарушений с акцентом на циркулирующую опухолевую ДНК и ее мутационный статус;

10. Гармонизация и удешевление высоко-технологичных панелей широкого профилирования;

11. Совершенствование юридической и регуляторной баз для применения препаратов за рамками утвержденных показаний;

12. Улучшение доступа для участия в клинических исследованиях прецизионной терапии.

## Список литературы

1. Jay J., Park H., Ellie S., Michael J.Z. et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols // BMC. – 2019. – Vol. 20. – P. 572.

2. Chakravarty D., Gao J., Phillips S. et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base // JCO Precision Oncology. – 2017.

3. Stransky N., Cerami E., Schalm S. et al. The landscape of kinase fusions in cancer // Nat Commun. – 2014. – Vol. 5. – P. 4846.

4. Mertens F., Johansson B., Fioretos T. et al. The emerging complexity of gene fusions in cancer // Nat Rev Cancer. – 2015. – Vol. 15. – P. 371–81.

5. Strzebonska K., Waligora M. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges // BMC Med Ethics. – 2019. – Vol. 20. – P. 58.

6. Translating Discovery into Cures for Children with Cancer. Childhood Cancer Research Landscape Report. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/translating-discovery-into-cures-for-children-with-cancer-landscape-report.pdf>. Дата обращения: 5 февраля 2019.

7. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 134.

8. Waligora M., Bala M.M., Koperny M. et al. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. e1002505.

9. Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology // Eur J Cancer. – 2019. – Vol. 106. – P. 196–211.

10. Kim C., Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, № 12. – P. 1992–1994.
11. Kovic B., Jin X., Kennedy S.A., Hylands M., Pędzwiatr M., Kuriyama A. et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health-related quality of life in oncology. A systematic review and quantitative analysis // *JAMA Intern Med.* – 2018. – Vol. 178, № 12. – P. 1586–1596.
12. Meric-Bernstam F., Brusco L., Shaw K. et al. Feasibility of large-scale genomic testing to facilitate enrollment onto genomically matched clinical trials // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 2753–62.
13. Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff // *ESMO Open.* – 2018. – Vol. 3. – P. e000446.
14. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.P. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 1415–26.
15. Zehir A., Benayed R., Shab R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23. – P. 703–13.
16. Massard C., Michiels S., Ferte C. et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 586–95.
17. Le Tourneau C., Delord J.P., Goncalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1324–34.
18. André F., Bachelot T., Commo F. et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/ UNICANCER) // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 267–74.
19. Tredan O., Corset V., Wang Q. et al. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: an analysis of the first 2490 patients of the Profil ER Study // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 15 suppl.
20. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. – P. 1998–2006.
21. Lovly C.M., Dahlman K.B., Fohn L.E. et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e35309.
22. Tsimberidou A.M., Iskander N.G., Hong D.S. et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative // *Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 6373–83.
23. Wheler J.J., Janku F., Naing A. et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – P. 3690–701.
24. Stockley T.L., Oza A.M., Berman H.K. et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8. – P. 109.
25. Schwaederle M., Parker B.A., Schwab R.B. et al. Precision oncology: the UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT experience // *Mol Cancer Ther.* – 2016. – Vol. 15. – P. 743–52.
26. Sobal D.P., Rini B.L., Khorana A.A. et al. Prospective clinical study of precision oncology in solid tumors // *J Natl Cancer Inst.* – 2015. – Vol. 108. – P. djv332.
27. Johnson D.B., Dahlman K.H., Knol J. et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19. – P. 616–22.
28. Johnson A., Khotikaya Y.B., Brusco L. et al. Clinical use of precision oncology decision support // *JCO Precis Oncol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1–12.
29. Boland G.M., Piba-Paul S.A., Subbiah V. et al. Clinical next generation sequencing to identify actionable aberrations in a phase I program // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 20099–110.
30. Arango N.P., Brusco L., Mills Shaw K.R. et al. A feasibility study of returning clinically actionable somatic genomic alterations identified in a research laboratory // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 41806–14.
31. Chen A., Conley B., Hamilton S. et al. NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) trial: a novel public-private partnership // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 69. – P. S137.
32. Harris L., Chen A., O'Dwyer P. Update on the NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH/EAY131) precision medicine trial. Abstract B080: AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics. – 2017.
33. Presley C.J., Tang D., Soulos P.R. et al. Association of broad-based genomic sequencing with survival among patients with non-small cell lung cancer in the community oncology setting // *JAMA* 2018. – Vol. 320. – P. 469–77.
34. Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with Cancer who benefit from genome-driven oncology // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, № 8. – P. 1093–1098.
35. Xu-Monette Z.Y., Zbang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? // *Frontiers in immunology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1597.
36. Elvire P.-T., Aurélien L., Pauline V. et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. – 2019.

37. *Leitao S. et al.* Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/ PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 2083.
38. *Tsai K.K., Zarzoso I., Daud A.I.* PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma // *Human vaccines & immunotherapeutics.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 3111–6.
39. *Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Brice P. et al.* Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/ Refractory Classic Hodgkin Lymphoma // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 19. – P. 2125–32.
40. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy // *Molecular cancer therapeutics.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 847–56.
41. *Le D.T., Durban J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K. et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–13.
42. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point // *Nature.* – 2017. – Vol. 541, № 7637. – P. 321–30.
43. *Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 97–103.
44. *Guglielmi G.* How gut microbes are joining the fight against cancer // *Nature.* – 2018. – Vol. 557, № 7706. – P. 482–484.
45. *Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 104–108.
46. *Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 91–97.
47. *Rivadeneira D.B., DePeaux K., Wang Y. et al.* Oncolytic Viruses Engineered to Enforce Leptin Expression Reprogram Tumor-Infiltrating T-Cell Metabolism and Promote Tumor Clearance // *Immunity.* – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 548–560.e4.
48. *Wang Z., Aguilar E.G., Luna J.I. et al.* Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade // *Nature medicine.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 141–151.
49. *Kichenadasse G., Miners J.O., Mangoni A.A. et al.* Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // *JAMA Oncol.* – 2019. – P. e195241.
50. *Alain G., Mario O., Simona P. et al.* Status of Correlation Between BMI and Response to Immunocheck-Point Inhibitor in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *Lung Cancer Manag.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. LMT26.
51. *Mounier N., Brice P., Bologna S., Briere J., Gaillard L., Heczko M., Gabarre J., Casasnovas O., Jaubert J., Colin P., Delmer A., Devidas A., Bachy E., Nicolas-Virelizier E., Aoudjbane A., Humbrecht C., Andre M., Carde P.* Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$  4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0–2) of the LYSA H34 randomized trial // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 1622–8.
52. *Hanna N., Einhorn L.H.* Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 28. – P. 3085–92.
53. *Koborn E.I.* Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease // *J Reprod Med.* – 2014. – Vol. 59, № 3–4. – P. 145–53.
54. *Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A. et al.* Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 658–667.
55. *Primrose J., Fox R., Palmer D.H. et al.* Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study // *Lancet Oncol.* – 2019.
56. *Ebata T., Hirano S., Konishi M. et al.* Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105. – P. 192–202.
57. *Sbroff R.T., Kennedy E.B., Bachini M. et al.* Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 1015–1027.
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10179. – P. 1440–1452.
59. *Sara A.H.* Dose intensification of chemotherapy for early breast cancer in the age of de-escalation // *The Lancet. Online First.* – 2019.
60. *Margaret A.T., Michele R., Hanno R. et al.* AFACT: phase III, multicenter, international, open label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nabP/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* – 2019. – suppl; abstr 4000.
61. *Grothey A., Sobrero A.F., Sbiels A.F. et al.* Duration of Adjuvant Chemotherapy for stage III colon cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 1177–88.
62. *Lieu C., Kennedy E.B., Bergsland E. et al.* Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline // *J Clin Oncol.* – 2019.
63. *Park S.H., Zang D.Y., Han B. et al.* ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (suppl; abstr 4001).
64. *Kang Y., Yook J.H., Park Y. et al.* Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O) and S-1 (S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY) // *Annals of Oncology.* – 2019. – Vol. 30 (suppl\_5). – P. v851–v934.

65. Wang X., Li S., Xie T. et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial) // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38 (suppl 4; abstr 280).
66. Ji J., Shen L., Li Z. et al. Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: a Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial) // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30 (suppl 5). – P. v851–v934.
67. Vaibhav S. et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangio carcinoma. A Phase 2 Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2018.
68. Neil O. Nab-paclitaxel/ gemcitabine may be alternative treatment for cholangio carcinoma // Oncology Practice. – 2018.
69. Clamp A., McNeish I., Dean A. et al. ICON8: A GCIG Phase III Randomised Trial Evaluating Weekly Dose-Dense Chemotherapy Integration In Firstline Epithelial Ovarian/ Fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma (Eoc) Treatment: Results Of Primary Progression Free Survival (Pfs) Analysis // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28 (suppl 5). – P. v605–v649.
70. Peter S.H., Daniel S., Justin S.W. et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – suppl; abstr 4006.
71. Jo C. 2019 ASCO: Reduced Chemotherapy Dosages in Elderly Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer // The ASCO Post. – 2019.
72. Angela L., Daniel H.P., Harpreet S.W. et al. ABC-06/ A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/ 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/ metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – suppl; abstr 4003.
73. Enriquez-Navas P.M., Wojtkowiak J.W., Gatenby R.A. Application of Evolutionary Principles to Cancer Therapy // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75, № 22. – P. 4675–4680.
74. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shab M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 17. – P. 2119–2127.
75. Shen L., Li J., Xu J., Pan H., Dai G., Qin S., Wang L., Wang J., Yang Z., Shu Y., Xu R., Chen L., Liu Y., Yu S., Bu L., Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) // Gastric Cancer. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 168–176.
76. Fuchs C.S., Shitara K., Bartolomeo M.D., Lonardi S., Al-Batran S.-E., Van Cutsem E., Ilson D.H., Tabernero J., Chau I., Ducreux M., Mendez G.A., Alavez A.M., Takahari D., Mansoor W., Lacy J., Gorbunova V., Ferry D., Das M., Shab M.A. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, № 4, suppl. – P. 5.
77. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Koshiji M., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9911. – P. 31–39.
78. Wilke H., Muro K., van Cutsem E., Ob S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 1224–1235.
79. Grande E. et al. IM vigor 130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma // ESMO. – 2019.
80. Martin R., Stephen V.L., Aaron S. Mansfield et al Impower 133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) // ESMO Congress. – 2019 Barcelona.
81. Paz-Ares L., Jiang H., Huang Y., Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC // J Thorac Oncol. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. S2398.
82. Peter S., Sylvia A., Hope S.R. et al. IM passion 130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – suppl; abstr 1003.
83. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. KEYNOTE-189: randomized double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC // AACR. – 2018.
84. Paz-Ares L., Luft A., Tafreshi A. et al. KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/ nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) // ASCO. – 2018.
85. Mark A.S., Robert M.J., Federico Cappuzzo et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, № 24. – P. 2288–2301.
86. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? // Br J Cancer. – 2009. – Vol. 100, № 11. – P. 1704–19.

87. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) // ASCO Meeting Abstracts. – 2016. – Vol. 34, № 15, suppl. – P. 3504.
88. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 23. – P. 2392–2401.
89. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience // J Oncol. – Vol. 3.
90. Kim J.Y., Kim Y.M. Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy // Arch Pharm Res. – 2019. – Vol. 1, № 42. – P. 1–13.
91. Kareva I. A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 10. – pii: E2134.
92. Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M. et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial // Nat Med. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 920–928.
93. Cancer World Preview. – 2015. – P. 4–11.

## References

1. Jay J., Park H., Ellie S., Michael J.Z. et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. BMC. 2019; 20: 572.
2. Chakravarty D., Gao J., Phillips S. et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol, 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011.
3. Stransky N., Cerami E., Schalm S. et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014 Sep10; 5: 4846. doi: 10.1038/ncomms5846.
4. Mertens F., Johansson B., Fioretos T. et al. The emerging complexity of gene fusions in cancer. Nat Rev Cancer 2015 Jun; 15: 371-81. doi: 10.1038/nrc3947.
5. Strzebonska K., Waligora M. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges BMC Med Ethics. 2019; 20: 58. Published online 2019 Aug 2. doi: 10.1186/s12910-019-0395-5.
6. Translating Discovery into Cures for Children with Cancer. Childhood Cancer Research Landscape Report. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/translating-discovery-into-cures-for-children-with-cancer-landscape-report.pdf>. Accessed at: 5 Feb 2019.
7. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? BMC Med. 2017; 15(1): 134. doi: 10.1186/s12916-017-0902-9.
8. Waligora M., Bala M.M., Koperny M. et al. Risk and surrogate benefit for pediatric phase I trials in oncology: a systematic review with meta-analysis. PLoS Med. 2018; 15(2): e1002505. doi: 10.1371/journal.pmed.1002505.2018.
9. Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. Eur J Cancer. 2019; 106: 196-211. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.012.
10. Kim C., Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. JAMA Intern Med. 2015; 175(12): 1992-1994. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5868.
11. Kovic B., Jin X., Kennedy S.A., Hylands M., Pędziwiatr M., Kuriyama A. et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health-related quality of life in oncology. A systematic review and quantitative analysis. JAMA Intern Med. 2018; 178(12): 1586-1596. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4710.
12. Meric-Bernstam F., Brusco L., Shaw K. et al. Feasibility of large-scale genomic testing to facilitate enrollment onto genomically matched clinical trials. J Clin Oncol. 2015; 33: 2753-62. doi: 10.1200/JCO.2014.60.416.
13. Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. ESMO Open. 2018; 3: e000446. doi: 10.1136/esmoopen.2018-000446.
14. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.P. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016; 387: 1415-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
15. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients. Nat Med. 2017; 23: 703-13. doi: 10.1038/nm.4333.
16. Massard C., Michiels S., Ferte C. et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. Cancer Discov. 2017; 7: 586-95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
17. Le Tourneau C., Delord J.P., Gonçalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 1324-34. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.
18. André F., Bachelot T., Commo F. et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/ UNICANCER). Lancet Oncol. 2014; 15: 267-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9.
19. Tredan O., Corset V., Wang Q. et al. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: an analysis of the first 2490 patients of the Profil ER Study. J Clin Oncol. 2017; 35(15\_suppl): LBA100. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.LBA100.

20. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014; 311: 1998-2006. doi: 10.1001/jama.2014.3741.
21. Lovly C.M., Dahlman K.B., Fohn L.E. et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One*. 2012; 7: e35309. doi: 10.1371/journal.pone.0035309.
22. Tsimberidou A.M., Iskander N.G., Hong D.S. et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 6373-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1627.
23. Wheeler J.J., Janku F., Naing A. et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study. *Cancer Res*. 2016; 76: 3690-701. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3043.
24. Stockley T.L., Oza A.M., Berman H.K. et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial. *Genome Med*. 2016; 8: 109. doi: 10.1186/s13073-016-0364-2.
25. Schwaederle M., Parker B.A., Schwab R.B. et al. Precision oncology: the UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT experience. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15: 743-52. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0795.
26. Sobal D.P., Rini B.I., Khorana A.A. et al. Prospective clinical study of precision oncology in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108: djv332. doi: 10.1093/jnci/djv332.
27. Johnson D.B., Dahlman K.H., Knol J. et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist*. 2014; 19: 616-22. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0011.
28. Johnson A., Khotkaya Y.B., Brusco L. et al. Clinical use of precision oncology decision support. *JCO Precis Oncol*. 2017; 1: 1-12. doi: 10.1200/PO.17.00036.
29. Boland G.M., Piba-Paul S.A., Subbiah V. et al. Clinical next generation sequencing to identify actionable aberrations in a phase I program. *Oncotarget*. 2015; 6: 20099-110. doi: 10.18632/oncotarget.4040.
30. Arango N.P., Brusco L., Mills Shaw K.R. et al. A feasibility study of returning clinically actionable somatic genomic alterations identified in a research laboratory. *Oncotarget*. 2017; 8: 41806-14. doi: 10.18632/oncotarget.16018.
31. Chen A., Conley B., Hamilton S. et al. NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) trial: a novel public-private partnership. *Eur J Cancer*. 2016; 69: S137. doi: 10.1016/S0959-8049(16)33006-4.
32. Harris L., Chen A., O'Dwyer P. Update on the NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH/EAY131) precision medicine trial. Abstract B080: AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2017.
33. Presley C.J., Tang D., Soulos P.R. et al. Association of broad-based genomic sequencing with survival among patients with advanced non-small cell lung cancer in the community oncology setting. *JAMA*. 2018; 320: 469-77. doi: 10.1001/jama.2018.9824.
34. Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with Cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8): 1093-1098. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1660.
35. Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? *Frontiers in immunology*. 2017; 8: 1597. doi: 10.3389/fimmu.2017.01597.
36. Elvire P.-T., Aurélien L., Pauline V. et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. Accepted on November 20, 2019 and published on February 6, 2019. doi: 10.1200/PO.18. 00114.
37. Leitao S. et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/ PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 10, 2083 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-58674-4.
38. Tsai K.K., Zarzoso I., Daud A.I. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014; 10(11): 3111-6. doi: 10.4161/21645515.2014.983409.
39. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Brice P. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/ Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2125-32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
40. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2015; 14(4): 847-56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
41. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-13. doi: 10.1126/science.aan6733.
42. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541(7637): 321-30. doi: 10.1038/nature21349.
43. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371): 97-103.
44. Guglielmi G. How gut microbes are joining the fight against cancer. *Nature*. 2018; 557(7706): 482-484.
45. Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371): 104-108.
46. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359(6371): 91-97.
47. Rivadeneira D.B., DePeaux K., Wang Y. et al. Oncolytic Viruses Engineered to Enforce Leptin Expression Reprogram Tumor-Infiltrating T-Cell Metabolism and Promote Tumor Clearance. *Immunity*. 2019; 51(3): 548-560. e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.07.003.

48. Wang Z., Aguilar E.G., Luna J.I. et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nature medicine*. 2019; 25(1): 141-151. doi: 10.1038/s41591-018-0221-5.
49. Kichenadasse G., Miners J.O., Mangoni A.A. et al. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 26; e195241. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5241.
50. Alain G., Mario O., Simona P. et al. Status of Correlation Between BMI and Response to Immunocheck-Point Inhibitor in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer Manag*. 2020 Feb 25; 9(2): LMT26. doi: 10.2217/lmt-2019-0016.
51. Mounier N., Brice P., Bologna S., Briere J., Gaillard I., Heczko M., Gabarre J., Casasnovas O., Jaubert J., Colin P., Delmer A., Devidas A., Bachy E., Nicolas-Virelizier E., Aoudjbane A., Humbrecht C., Andre M., Carde P. Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$  4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014 Aug; 25(8): 1622-8. doi: 10.1093/annonc/mdu189.
52. Hanna N., Einhorn L.H. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 1; 32(28): 3085-92. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0896.
53. Koborn E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 2014 Mar-Apr; 59(3-4): 145-53.
54. Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A. et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 658-667.
55. Primrose J., Fox R., Palmer D.H. et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Lancet Oncol*. Published online March 25, 2019.
56. Ebata T., Hirano S., Konishi M. et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. 2018; 105: 192-202.
57. Shroff R.T., Kennedy E.B., Bachini M. et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 1015-1027.
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6; 393(10179): 1440-1452.
59. Sara A.H. Dose intensification of chemotherapy for early breast cancer in the age of de-escalation. *The Lancet Online First*. February 07, 2019.
60. Margaret A.T., Michele R., Hanno R. et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nabP/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4000).
61. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1177-88.
62. Lieu C., Kennedy E.B., Bergsland E. et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. Published online April 15, 2019.
63. Park S.H., Zang D.Y., Han B. et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 4001).
64. Kang Y., Yook J.H., Park Y. et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O) and S-1 (S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY). *Annals of Oncology*. 2019; 30 (suppl\_5): v851-v934.
65. Wang X., Li S., Xie T. et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl 4; abstr 280).
66. Ji J., Shen L., Li Z. et al. Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: a Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial). *Annals of Oncology*. 2019; 30 (suppl\_5): v851-v934.
67. Vaibhav S. et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangio carcinoma. A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online: August 30, 2018.
68. Neil O. Nab-paclitaxel/ gemcitabine may be alternative treatment for cholangio carcinoma. *Oncology Practice*. Published: August 31, 2018.
69. Clamp A., McNeish I., Dean A. et al. ICON8: A GCIG Phase III Randomised Trial Evaluating Weekly Dose-Dense Chemotherapy Integration In Firstline Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma (Eoc) Treatment: Results Of Primary Progression Free Survival (Pfs) Analysis. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (suppl\_5): v605-v649. doi:10.1093/annonc/mdx440.
70. Peter S.H., Daniel S., Justin S.W. et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4006).
71. Jo C. 2019 ASCO: Reduced Chemotherapy Dosages in Elderly Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. *The ASCO Post*.

72. Angela L., Daniel H.P., Harpreet S.W. et al. ABC-06/ A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/ 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/ metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4003).
73. Enriquez-Navas P.M., Wojtkowiak J.W., Gatenby R.A. Application of Evolutionary Principles to Cancer Therapy. *Cancer Res.* 2015; 75(22): 4675-4680.
74. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shab M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17): 2119-2127.
75. Shen L., Li J., Xu J., Pan H., Dai G., Qin S., Wang L., Wang J., Yang Z., Shu Y., Xu R., Chen L., Liu Y., Yu S., Bu L., Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer.* 2015; 18(1): 168-176.
76. Fuchs C.S., Shitara K., Bartolomeo M.D., Lonardi S., Al-Batran S.-E., Van Cutsem E., Ilson D.H., Tabernero J., Chau I., Ducreux M., Mendez G.A., Alavez A.M., Takahari D., Mansoor W., Lacy J., Gorbunova V., Ferry D., Das M., Shab M.A. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(4), suppl: 5.
77. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Koshiji M., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31-39.
78. Wilke H., Muro K., van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224-1235.
79. Grande E. et al. IM vigor 130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. *ESMO* 2019.
80. Martin R., Stephen V.L., Aaron S. Mansfield et al Impower 133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *ESMO Congress* 2019 Barcelona.
81. Paz-Ares L., Jiang H., Huang Y., Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(11): S2398.
82. Peter S., Sylvia A., Hope S.R. et al. IM passion 130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 1003).
83. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. KEYNOTE-189: randomized double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. *AACR* 2018.
84. Paz-Ares L., Luft A., Tafreshi A. et al. KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/ nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO* 2018.
85. Mark A.S., Robert M.J., Federico Cappuzzo et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
86. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? *Br J Cancer.* 2009 Jun 2; 100(11): 1704-19. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061.
87. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *ASCO Meeting Abstracts.* 2016; 34 (15 suppl): 3504.
88. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20; 317(23): 2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105.
89. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience. *J Oncol*; 3. doi: 10.1155/2019/5483791.
90. Kim J.Y., Kim Y.M. Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy. *Arch Pharm Res.* 2019; 1(42): 1-13.
91. Kareva I. A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 13; 18(10): pii: E2134. doi: 10.3390/ijms18102134.
92. Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M. et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med.* 2019; 25(6): 920-928.
93. *Cancer World Preview.* 2015; 4-11.