

*Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина  
Минздрава РФ  
(Москва, Россия)*

## **20 ЛЕТ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ. УСПЕХИ И НЕУДАЧИ**

**А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев**

### **20 YEARS OF TARGETING THERAPY OF SOLID TUMORS. SUCCESSSES AND FAILURES**

**А.А. Трякин**

*Доктор медицинских наук,  
главный научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии и химиотерапии,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе д.24.  
Тел.: 8 (499) 324-92-59, E-mail: atryakn@mail.ru.  
SPIN-код: 7708-5775.*

**М.Ю. Федянин**

*Доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.  
Тел.: 8 (499) 344-19-00, E-mail: fedianinmu@mail.ru.  
SPIN-код: 4381-5628.*

**И.А. Покатаев**

*Кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.  
E-mail: pokia@mail.ru.*

**A.A. Tryakin**

*Doctor of Medicine, Medical oncologist,  
Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,  
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sbosse 24.  
Phone: 8 (499) 324-92-59,  
E-mail: atryakn@mail.ru.  
Spin-code: 7708-5775.*

**M.Yu. Fedyanin**

*Doctor of Medicine, Medical oncologist,  
Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.  
Phone: 8 (499) 344-19-00,  
E-mail: fedianinmu@mail.ru.  
SPIN-code: 4381-5628.*

**I.A. Pokataev**

*Candidate of Medicine, Medical oncologist,  
Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.  
E-mail: pokia@mail.ru.*

В данной статье проводится критический обзор 20-летнего опыта применения таргетной терапии в лечении солидных опухолей. Освещаются основные пути резистентности, проблема поиска биомаркеров, причины различий в эффективности таргетной терапии новообразований. Критически рассматриваются практические аспекты мультигенного тестирования и основанного на нем применения персонифицированной терапии.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, персонифицированная терапия, ингибитор тирозинкиназы, биомаркер, онкология, обзор.

This article critically reviews twenty years' experience of targeted therapy use for the treatment of solid tumors. Resistance mechanisms, predictive biomarkers and inter-tumor differences in targeted therapy efficacy are discussed. Data for pros and cons of the use of modern multigene panels in routine practice to personify therapy are critically reviewed.

**Keywords:** targeted therapy, precision medicine, tyrosine kinase inhibitor, biomarker, oncology; review.

## Введение

**XX** век ознаменовался многочисленными научными свершениями, число которых, пожалуй, превышает все то, что было сделано человечеством за все свое предыдущее существование. С 1950-х гг. начинает активно развиваться и лекарственная терапия злокачественных опухолей, появляется классическая химиотерапия и гормонотерапия. Однако, за пару-тройку лет до завершения второго тысячелетия появляются первые результаты успешного применения моноклональных антител ритуксимаба и трастузумаба. В 1999 г. в журнале *Blood* публикуются ошеломляющие результаты исследования I фазы препарата STI 571, позднее названного иматинибом, – первого в своем классе ингибитора тирозинкиназ [1]. Все 31 из включенных пациентов с хроническим миелолейкозом достигли полного ответа. И если ранее блокирование тирозинкиназ считалось малоперспективным, то теперь все ученые начали активную разработку новых препаратов данного механизма действия. Появился термин – «таргетная терапия», а весь мир застыл в ожидании появления в скором времени «волшебной пули» для рака.

Что из этих ожиданий не удалось реализовать и в чем причина неудач мы попытались рассмотреть в данной статье.

## Определение таргетной терапии

По мнению молекулярных генетиков, понимание механизмов онкогенеза и нарушений в сигнальных путях в опухолевых клетках определило развитие концепции таргетной терапии. Напомним, что для классической химиотерапии мишенями служат эффекторные молекулы измененных или неизмененных клеток. Таргетный подход подразумевает воздействие на доказанные механизмы онкогенеза, что должно определять и его специфичность в отношении именно опухолевых клеток. Мишенями для таргетной терапии служат белки, вовлеченные в контроль клеточной пролиферации, клеточной миграции и выживания, но не компоненты реализации данных

программ. Другими словами, препараты действуют на причину нарушенных процессов, но не на эффекторное звено (результат) данного процесса. По этой причине гормональная терапия, например, не может считаться таргетной. Впервые идея о воздействии на мембранные рецепторы и сигнальные пути в аспекте противоопухолевого лечения была озвучена на симпозиуме в Кембридже в 1989 г. и опубликована в журнале *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [2]. Другие исследователи дают более расширенное определение таргетной терапии – как лечения, влияющего на определенную мишень, такие как фермент или рецептор, как в виде ингибирования, так и в виде повышения активации мишени. Или терапия, которая влияет на специфический молекулярный сигнальный путь, мишень или лиганд [3].

## Механизмы резистентности к таргетной терапии

Главной причиной недостаточной эффективности таргетной терапии является первичная или приобретенная резистентность. Механизмы последней могут быть различными. Оставляя вне рамок данной публикации дискуссии о том, является ли приобретенная резистентность *de novo* событием или ускоренной селекцией исходного минорного клона под действием препарата, разберем некоторые примеры. Наиболее частая причина – **изменение мишени для препарата в результате мутации**. Наиболее хорошо это охарактеризовано, пожалуй, для немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). У 50% больных, получающих ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб), в момент прогрессирования в опухоли или циркулирующей ДНК (цДНК) выявляют резистентный клон T790M. Большой по размеру метионин препятствует взаимодействию препаратов с внутриклеточным доменом и повышает его аффинность к аденозин-трифосфату (АТФ) при сохранении каталитической активности домена [2]. Реже встречаются другие мутации в гене (табл. 1).

Резистентность к ALK ингибитору первого поколения кризотинибу также реализуется через мутации

Таблица 1.

**Таргетные препараты и причина приобретенной резистентности при НМРЛ (цит. из [3])**

Inhibitor	Target	Acquired Mutations Conferring Resistance
Erlotinib	EGFR	T790M, D761Y, T854A, L747S
Gefitinib	EGFR	T790M, D761Y, T854A, L747S
Afatinib	EGFR, HER2	T790M
Osimertinib (AZD9291)	EGFR	C797, G796D
Rociletinib	EGFR	C797
EAI045	EGFR	Under Investigation
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	L1196M, C1156Y, F1174L, F1174V T1151K
TAE684	ALK	G1123S, G1123SD
Ceritinib	ALK	G1202R, F1174C/V, G1123S, T1151K
Alectinib	ALK	G1202R, I1171T/N/S, V1180L
Brigatinib (AP26113)	ALK, ROS1	Under Investigation
Lorlatinib (PF-06463922)	ALK, ROS1	L1198F
Entrectinib (RxDx-101)	ALK, ROS1, NTRK1-3	NTRK1, NTRK2, NTRK3
Ensartinib (X-398)	ALK, ROS1, MET, SLK	Under Investigation
Dabrafenib	BRAF	G12D KRAS
Vemurafenib	BRAF	Alternate isoforms of RAF proteins
Trametinib	MEK	Under Investigation

гена L1196M, C1156Y, F1174L и F1174V, в отношении которых активны уже ингибиторы следующего поколения (алектиниб, церитиниб).

Изменение рецептора-мишени известно и при терапии другими классами препаратов. Применение анти-EGFR антител при колоректальном раке может вызывать мутации в экстрацеллюлярном домене гена, которые практически никогда не встречаются у нелеченных пациентов. Ряд резистентных мутаций, например, локализируются в цетуксимаб-связывающем домене (S492R, S464L, G465R, I491M, R451C и K467T), но могут сохранять чувствительность к панитумумабу [4]. Данный механизм резистентности является более поздним событием и у 91% пациентов обнаруживается как минимум еще одно молекулярное нарушение в цДНК [5]. Потеря экстрацеллюлярного домена рецептора HER2neu (p95HER2), мутация в гене ESR1 (рецептор эстрогена), образование сплайсинг варианта андрогенового рецептора AR-V7 или его мутация – другие известные механизмы резистентности к трастузумабу, ингибиторам ароматазы и антиандрогенам соответственно.

**Активация альтернативных путей** является другим важнейшим механизмом резистентности. Блокада важного для опухолевой клетки сигнального пути заставляет ее искать пути обхода. В качестве примеров при колоректальном раке можно привести активацию ангиогенеза при терапии анти-EGFR антителами [6], активацию MAPK пути при использовании ингибиторов BRAF [4]. При НМРЛ резистентность к ингибиторам EGFR может быть опосредована активацией TGF- $\beta$ , приводящего к инициации EMT-перехода, провоспалительному ответу. Описана активация hedgehog (Hh) пути [8], амплификация MET [9], активация STAT3. Перечислять данные пути нарушения при разных опухолях можно бесконечно долго.

**Гетерогенность опухоли как основа приобретенной резистентности к терапии**

Внутриопухолевая гетерогенность в виде сосуществования в первичной опухоли различных опухолевых клонов наблюдается при всех видах опухолей. Ее выявлению поспособствовало создание методик, выявляющих опухолевые аллели в низких частотах (до 0,01%). В соответствии с принципами естественного отбора клоны, получившие конкурентное преимущество перед остальными, активно размножаются, метастазируют. Гетерогенность порождает диагностические трудности, когда наблюдаются не только различия между первичной опухолью и метастазами, но и даже между различными частями первичной опухоли. Например, для рака желудка характерна высокая (по сравнению с молочной железой) частота несоответствия HER2-статуса, что связано с высокой внутриопухолевой гетерогенностью, составляющей 30–50% [10]. И если при сравнении парных образцов первичной опухоли (биопсия и материал после гастрэктомии) с помощью FISH конкордантность составляла >90%, то при использовании ИГХ не превышала уже 80% [11]. Высокая внутриопухолевая гетерогенность, по-видимому, объясняет и негативные результаты исследования T-ACT от продолжения терапии с включением трастузумаба во второй линии после прогрессирования на нем в первой [12]. Сравнение опухолевых образцов до начала первой линии и на момент начала второй показало, что экспрессия HER2 была потеряна у 69% ранее позитивных пациентов. Сравнение мутационного статуса BRAF при меланоме между первичной опухолью и метастазами показывает, что частота дискордантности составляет от 16% до 44% даже у пациентов, ранее не получавших BRAF ингибиторов [13, 14].

Воздействуя на опухоль лекарственной терапией, мы ускоряем и изменяем естественные эволюционные процессы. Применение анти-EGFR антител у пациентов колоректальным раком и диким типом RAS приводит к появлению мутированных клонов генов RAS (mutRAS) у 44% больных [15], причем чаще это были мутации в обычно редких кодонах 61 и 146. Анализ первичных блоков при помощи более чувствительной методики BEAMing в этом исследовании показал, что у трети больных с обнаружением mutRAS уже исходно определялись мутированные алели генов RAS в небольшом проценте. Интересно, что прекращение терапии приводит к снижению процентного содержания мутированных аллелей. Анализ MD Andersen Cancer Center, включавший 135 пациентов после терапии анти-EGFR антителами, показал, что ко времени прогрессирования на последующей терапии только 30% клеток имеют мутации RAS/ EGFR/ BRAF/ MAP2K1, что создает предпосылку для повторного применения анти-EGFR антител под контролем цДНК [16]. Это же было в дальнейшем подтверждено в проспективном исследовании повторного назначения терапии цетуксимабом в исследовании CRICKET [5].

Это встречается чаще у пациентов с ранним прогрессированием на анти-EGFR антителах, тогда как при прогрессировании болезни после длительного эффекта чаще наблюдаются уже мутации в экстрацеллюлярном домене EGFR [17].

Не имея возможности выполнить биопсию, мы нередко строим тактику лечения, основываясь на анализе первичной биопсии, что нередко оказывается ошибочным. Ранее проведенные исследования показывали высокую конкордантность мутационного статуса в генах RAS между первичной опухолью и метастазами. Однако у пациентов, получавших лекарственную терапию, дискордантность в генах RAS между первичной опухолью и метастазами в печени возрастала уже до 20%. Интересно, что опухоли с исходно мутированным RAS в 4,5 раза чаще меняли свой статус, чем исходные wtRAS [18].

Резистентность к таргетной терапии, конечно же, не ограничивается вышеуказанными активацией альтернативных путей, внутриопухолевой гетерогенностью и изменением мишеней. Большое значение имеет система множественной лекарственной резистентности с усилением экспрессии ABC-транспортёров. К сожалению, на сегодняшний момент мы не располагаем путями воздействия на данный механизм, попытки применения ингибиторов гликопротеина-Р оказались неуспешными. Все большее значение в последнее время придается опухолевому микроокружению. Активация TGF- $\beta$  и эпителиально-мезенхимального перехода обеспечивает активацию ангиогенеза, провоспалительного окружения опухоли, выработку проангиогенных факторов и локальную иммуносупрессию. Примером может быть находка, что выделение гепатоцеллюлярного фактора

роста (HGF) в микроокружении обеспечивает de novo резистентность к BRAF TKI в клетках меланомы [19].

Одной из причин низкой чувствительности солидных опухолей к таргетной терапии является меньшая, по сравнению с новообразованиями системы гемопоеза, частота клональных мутаций (мутации, представленные во всех или в большинстве опухолевых клетках). Большая частота субклональных мутаций свидетельствует о большей гетерогенности опухоли и ухудшении прогноза. В одной из работ было выявлено, что при уротелиальном раке появление каждого нового опухолевого субклона в процессе неoadъювантной химиотерапии ассоциировалось с увеличением риска смерти на 60% [20]. Ингибитор FGFR AZD4547 показал наибольшую эффективность при раке желудка с клональной FGFR амплификацией по сравнению с субклональными нарушениями [21]. Высокая частота субклональных нарушений в пути PI3K/ mTOR при различных опухолях, по данным Cancer Genome Atlas, является одним из возможных объяснений скромной эффективности ингибиторов PI3K при солидных опухолях [22]. К сожалению, ко многим клональным нарушениям до сих пор не удается найти молекул, способных восстановить (например, гены APC и p53) или заблокировать (KRAS) их функцию.

Внутриопухолевая гетерогенность определяет и потенциально различную чувствительность различных клеток к одному химиопрепарату. Соответственно, еще в середине прошлого века была разработана концепция по преодолению резистентности, вызванной гетерогенностью опухоли, назначением комбинации препаратов с различным механизмом действия [6, 7]. То есть, с фармакологической точки зрения в комбинации препараты действуют по отдельности, не проявляя аддитивного или синергического эффекта. Это проявляется более значимым уменьшением размеров опухолевых очагов и улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не улучшением общей выживаемости (ОВ). В более приближенных к настоящему времени исследованиях подтвердились теоретические положения о том, что отдельные препараты действуют только на определенные группы клеток в опухоли [8, 9]. В популяционном плане опухоли конкретных пациентов также отличаются по ответу на один и тот же препарат, и концепция по дополнительному эффекту комбинации не за счет синергии, а дополнительного эффекта второго/третьего препарата на опухоли пациентов, нечувствительных к первому препарату, здесь тоже применима. Интересно отметить в отношении антиангиогенной терапии математическое моделирование кривых выживаемости в различных исследованиях показало, что добавление бевацизумаба к химиотерапии по схеме гемцитабин и карбоплатин при раке яичников или к режиму FOLFOX при раке толстой кишки показывают именно аддитивный, а не самостоятельный эффект [10].

## Различия в эффективности в зависимости от вида опухоли

Яркий успех иматиниба при ХМЛ и ГИСО вдохновил многочисленные исследования при других видах опухоли. Однако, препарат оказался неэффективным, например, при С-KIT-позитивном аденокарциномном раке слюнных желез [11] и семиномах [24]. Дальнейшие исследования привели к пониманию, что функционирование сигнального пути одного и того же гена может различаться при различных опухолях. Например, известна активность трастузумаба в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы, желудка, мочевого пузыря. Однако, при колоректальном раке применение одного трастузумаба недостаточно. Еще предклинические исследования при раке толстой кишки с гиперэкспрессией/ амплификацией HER2neu показали, что эффективными являются только двойные блокады (трастузумаб + лапатиниб, пертузумаб + лапатиниб) [25], что в дальнейшем было подтверждено в исследовании HERACLES [26].

Другим ярким примером межопухолевых различий в эпигенетических механизмах взаимодействия различных таргетных путей является опыт анти-BRAF терапии при различных опухолях. Частота объективных ответов (ЧОО) при монотерапии вемурафенибом при меланоме с мутацией BRAF V600E превышает 50%, однако, при колоректальном раке препарат оказался неэффективным. Причиной этому оказалась компенсаторная активация пути MAPK (чаще через рецептор EGFR) в ответ на блокаду BRAF, которой не наблюдается при меланоме [4]. Для адекватной блокады необходимо к ингибитору BRAF обязательно добавлять анти-EGFR антитело и, по-видимому, MEK-ингибитор [27]. В единственном на сегодняшний день рандомизированном исследовании II фазы показано преимущество от добавления к комбинации иринокана с цетуксимабом вемурафениба (увеличение ЧОО с 4% до 16%, а медианы ВВП с 2,0 до 4,4 мес.) [28].

Опыт применения монотерапии при НМРЛ с мутацией V600E также оказался лишь отчасти удачным (только 20% ЧОО по данным независимой оценки). Оказалось, что в ответ на блокаду BRAF активизируются альтернативные изоформы RAF (CRAF и ARAF), а также увеличивается экспрессия MAP3K8 или COT, продолжающие стимулировать MAPK путь в обход BRAF [12]. Комбинация дабрафениба (BRAF ингибитора) с траметинибом (MEK ингибитором) позволила достичь ЧОО 64% [13]. Другой механизм резистентности к вемурафенибу описан при BRAF-мутированном папиллярном раке щитовидной железы – гиперэкспрессия HER2/3 [30], что делает обоснованным совместное применение анти-HER2 и анти-BRAF TKI.

Приведенные выше механизмы резистентности к BRAF монотерапии отличаются от таковых при меланоме: появление клона с диким типом BRAF, мутации NRAS, активация пути PI3K/ AKT [31]. Совместное

применение BRAF- и MEK-ингибиторов меняет и механизмы резистентности – у большинства пациентов наблюдается активация MAPK пути посредством амплификации BRAF, мутаций в MEK1/2 и NRAS [32].

## Пути повышения эффективности таргетной терапии

Повышение эффективности таргетной терапии может идти только следом за расширением наших знаний о биологии опухоли и путях резистентности к той или иной терапии. Анализ опухолей пациентов с НМРЛ с длительными эффектами терапии гефитинибом привели к открытию роли мутации EGFR. Идентификация резистентной к гефитинибу и эрлотинибу мутации T790M привела к разработке ингибитора третьего поколения осимертиниба, способного блокировать не только типичные активирующие мутации EGFR, но и T790M. Резистентность к данному препарату реализуется уже через мутации EGFR C797S и G796D, а также активацию альтернативных сигнальных путей (HER2 и MET) [33, 34]. В настоящее время разработан ингибитор четвертого поколения EAI045, дополнительно к T790M, блокирующий и мутацию C797S. Обнаружение неспособности трастузумаба блокировать гетеродимеризацию рецепторов HER2 и HER3 при раке молочной железы стало основой для разработки пертузумаба.

Выявление недостаточного ингибирования мишени за счет монотерапии привело к развитию концепции двойных блокад, предполагающей применение двух препаратов, имеющих разные точки приложения в одном гене или в одном сигнальном пути. Примеры успешного применения этого мы видим при HER2-позитивном раке молочной железы, BRAF-мутированных опухолях. Перспективным и активно развивающимся направлением является комбинация таргетной терапии с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Быстрая изменчивость опухоли и клональная эволюция под воздействием терапии не позволяет нам надежно ориентироваться на опухолевый материал, полученный несколько месяцев или лет назад. Мониторинг опухолевой цДНК в плазме позволяет рано выявлять маркеры резистентности, а в случае прогрессирования персонифицировать терапию, что показано в ряде описаний клинических случаев. В одном из них у больного НМРЛ с прогрессированием на фоне терапии кризотинибом обнаружена мутация ALK C1156Y, резистентная к кризотинибу, но чувствительная к препарату третьего поколения лорлатинибу. После прогрессирования на нем в опухоли была выявлена дополнительная мутация (L1198F), которая обуславливала резистентность к лорлатинибу, но была вновь чувствительной к кризотинибу [35]. К сожалению, примеров широкого использования такого мониторинга в реальной клинической практике пока немного, ограничиваясь диагностикой мутации

T790M при HNPJ после терапии EGFR-ингибиторами первого поколения. Обнаружение в циркулирующих опухолевых клетках при кастрационно-резистентном раке предстательной железы сплайсинг варианта рецептора андрогена AR-V7 позволяет сделать выбор в пользу назначения химиотерапии (таксанов) [36]. Идентификация мутации ESR1 свидетельствует о резистентности к ингибиторам ароматазы и позволяет сделать выбор в пользу химиотерапии или модуляторов рецепторов эстрогена (фулвестрант) [37].

## Идентификация биомаркеров

Важной идеологической составляющей таргетной терапии (в отличие от химиотерапии) является персонализация на основе биомаркеров. Действительно, ряд препаратов показали свою эффективность именно в таргетной популяции – при наличии амплификации HER2neu, мутации EGFR, BRAF, C-KIT, fusion ALK, ROS1, NTRK. Особое место занимают мутации RAS и BRAF при колоректальном раке, которые предсказывают отсутствие эффекта от анти-EGFR антител. В то же время большинство таргетных препаратов, активность которых не вызывает сомнения, не имеют предсказательных биомаркеров и назначаются также вслепую, как и химиотерапия. Приведем несколько примеров. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR, RET и KIT. Препарат значительно увеличивает ВВП у пациентов с рефрактерным к радиоактивному йоду дифференцированному раку щитовидной железы, однако, так и не удалось выявить молекулярные предиктивные факторы [14]. Нарушения в гене RET – основной механизм развития медулярного рака щитовидной железы, но они не предсказывали эффективность RET/ MET TKI кабозантиниба и вандетаниба [39]. Не выявлены предиктивные факторы для CDK4/6 и mTOR ингибиторов. Неудачным было применение PI3K ингибиторов при раке молочной железы: было показано увеличение ВВП только при наличии нарушений PI3K/ PTEN в плазме крови, но не в опухоли [40]. Остается неопределенность и с биомаркерами для PARP-ингибиторов. Как известно, наибольшая эффективность наблюдается при наследственных или соматических мутациях в генах BRCA1/2, что обусловлено синтетической летальностью вследствие блокады PARP в отсутствие функции гомологичной репарации и, как следствие, невозможности репарации возникающих повреждений ДНК. Однако, опыт применения рупарсиба в поддерживающей терапии при раке яичников показывает, что выигрыш, хоть и меньший, наблюдался не только у пациенток с мутацией BRCA или высоким уровнем дефицита гомологичной рекомбинации, но и у многих других больных [15]. Тесты, оценивающие дисфункцию гомологичной рекомбинации на основании потери гетерозиготности, аллельного дисбаланса в теломерах

и перестановки крупных фрагментов ДНК, позволили несколько обогатить популяцию выигрывающих от ингибиторов PARP пациенток, но не решили вопрос, для кого данная терапия бесполезна [16]. Уже отчаялись найти биомаркеры и для целого класса антиангиогенных препаратов (подробнее см. в статье в этом выпуске журнала «Антиангиогенная терапия»).

## Мультигенное молекулярное тестирование. Проблемы применения в реальной клинической практике

С каждым годом увеличивается число позитивных публикаций, связанных с выявлением «новых» молекулярных нарушений и разработкой специфичных к ним препаратов. Зачастую данные молекулярные нарушения являются редкими, встречаясь не чаще 1–3%. Появление секвенирования следующего поколения (NGS) позволило удешевить и ускорить молекулярную диагностику за счет одновременного тестирования десятков и сотен генов. Преимуществом NGS также является возможность исследования интересующих генов целиком, а не только hotspot, меньший объем требуемого биопсийного материала. В настоящее время разработано множество диагностических панелей, наиболее крупными и широко известными являются Caris Molecular Intelligence (CMI), Foundation CDx (315 генов) и MSK-IMPACT (468 генов). Кроме выявления молекулярных альтераций в определенных генах данные модели позволяют определять мутационную нагрузку в опухоли (tumor mutation burden), что полезно для планирования терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Какое значение имеют данные тесты в реальной клинической практике? Не рассматривая определение наиболее частых и типичных молекулярных нарушений с хорошо известным клиническим значением, которые могут быть сделаны и обычными дешевыми тестами (такие как мутации KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, амплификация HER2neu, нарушение в генах системы репарации неспаренных оснований), можем ли применять данные мультигенные панели для поиска редких мутаций, для которых разработаны таргетные препараты?

Мутации в опухоли или цДНК удается выявить у 84–94% больных [42, 43, 44]. Однако, если исключить наиболее частые мутации в генах p53, KRAS и IDH, на которые воздействовать не удастся, то потенциальные мишени для лечебного воздействия удалось выявить у 31% из 2000 скринированных в MD Anderson Cancer Center больных. При этом включить в клинические исследования с таргетной терапией, соответствующей найденным нарушениям, удалось лишь 11% больных [45]. Проведение MSK-IMPACT на 1134 образцах колоректального рака от 1099 пациентов выявило у 16% мутацию PIK3CA, у 1% – мутации BRCA1/2, у 1% – NTRK fusion и у 0,7% – мутацию POLE [46]. Таким образом,

потенциальная польза от данного тестирования была лишь у <3% пациентов.

Схожие результаты получены и в предварительных результатах исследования NCI-MATCH, в котором для 18 выявляемых нарушений предусмотрено назначение 13 таргетных препаратов. Из 4072 скринированных больных 722 (18%) соответствовали критериям включения, но терапию начали только 495 (10%) [47]. Начало выбранной таргетной терапии, к сожалению, вовсе не гарантировало ее успех. Например, из 152 пациентов с нарушениями в PIK3CA, FGFR и HER2neu объективные ответы удалось получить лишь у 0%, 4% и 8% соответственно [48, 49, 50]. Невысокая частота объективных ответов (9–10%) была достигнута и в двух других исследованиях (SAFIR01/ UNICANCER и MOSCATO 01) с применением молекулярно обоснованной терапии [51, 52]. Возможно, что выигрыш от мультигенного тестирования с последующим участием в клинических исследованиях может различаться в зависимости от нозологии. Так, в исследовании MOSCATO 01 у 33% пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой, получавших подходящую им таргетную терапию на основе тестирования, контроль болезни составил 88% [53].

Какие молекулярные нарушения можно назвать *targetable* – потенциально значимыми? Молекулярные биологи и клиницисты нередко вкладывают в этот термин различный смысл. Было предложено несколько классификаций, среди которых классификация Beltran [17] (категории 1–3, где категория 1 – уже зарегистрированные препараты и показания) и совместные рекомендации ассоциации молекулярных патологов, College of American Pathologists (уровни A–D) [18] и ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (5 уровней и 9 подуровней) [19]. В рамках клинических исследований молекулярные нарушения заранее четко определены. Например, в упомянутом выше исследовании NCI MATCH: уровень A для EGFR мутации – афатиниб, уровень C1 для MET амплификации – кризотиниб, уровень C2 для METexon 14 сплайсинг вариант – кризотиниб [20].

Отдаленные показатели применения таргетной терапии вне показаний доступны только из рандомизированного исследования SHIVA, проведенного во Франции. Пациентам с различными локализациями выполнялся анализ нарушений в путях PI3K/ AKT/ mTOR, BRAF/ MEK, гиперэкспрессии рецепторов половых гормонов, мутации в PDGFR. Из 741 скринированных пациентов у 40% было найдено нарушение, подходящее для одного из 10 вариантов терапии таргетными препаратами, но зарегистрированными во Франции по другим показаниям. В итоге 195 (26%) были рандомизированы на вышеуказанную терапию или лечение по выбору исследователя. Оказалось, что показатели ВВП между группами не различались [57]. К недостаткам исследования можно отнести ограниченный и неадекватный подбор препаратов –

монотерапия вемурафенибом при BRAF мутации, использование эверолимуса при нарушениях в PI3K /AKT/ mTOR пути.

Позитивный опыт отбора пациентов в исследовании I фазы на основе молекулярного тестирования был представлен MD Andersen Cancer Center. 500 больным с различными локализациями первичной опухоли выполнялось 236-генное секвенирование (Foundation One), на основе которого 24% были включены в исследования (*molecularly matched*), а 13% – в исследования с препаратами, не связанными с найденными нарушениями [58]. *Molecularly matched* пациенты продемонстрировали достоверно лучшие показатели ВВП и тенденцию к увеличению ОБ. Авторы рассчитали индекс соответствия (отношение числа нарушений в опухоли к числу назначенных препаратов, их блокирующих), который показал достоверное предиктивное значение в отношении ОБ. Данные положительные результаты, по-видимому, были достигнуты только благодаря аккумуляции большого числа исследований в MD Andersen Cancer Center с широким спектром экспериментальных препаратов.

## Другие проблемы рутинного применения «прецизионной» медицины в рутинной клинической практике

### 1. Выбор молекулярного теста и воспроизводимость результатов.

Число коммерчески доступных тестов в настоящее время лавинообразно увеличивается. Несмотря на схожесть в анализируемых генах, воспроизводимость результатов между различными тестами может различаться. Например, при сравнении двух мультигенных панелей на основе NGS (Caris Molecular Intelligencetesting и Foundation One) дискордантность между ними составила 10% [59]. Даже в, казалось бы, простом анализе – определении мутации BRAF V600, в одном из исследований ПЦР тест (cobas 4800) показал чувствительность лишь 81% по сравнению с секвенированием по Sanger [60]. Хорошо известна еще худшая воспроизводимость иммуногистохимических тестов. Например, при сравнении определения гиперэкспрессии HER2neu в центральной и локальных лабораториях у 1581 HER2neu-позитивных пациенток – участниц 4 рандомизированных исследований, частота несоответствия составила 26,6% при гормонопозитивных и 16,3% – при гормононегативных опухолях. По счастью, отмечено снижение частоты расхождений в результатах со временем – от 52% в Gepar Trio до 8,4% в исследовании Gepar Septo [61].

### 2. Фармакоэкономические аспекты тестирования.

В 2007 г. секвенирование всего генома человека стоило порядка 10 млн \$ [62]. Несмотря на появление NGS и значительное удешевление секвенирования, цены на современные мультигенные панели остаются

достаточно высокими, составляя порядка 4000–6000\$. Любая новая технология – как лечебная, так и диагностическая, в идеале, должна быть эффективной с точки зрения фармакоэкономики. В отсутствии клинических данных о пользе рутинного применения мультигенных панелей с целью подбора таргетной терапии представляется невозможным рассчитать инкрементальные показатели, такие как ICER/ QALY. Теоретический подсчет стоимости обнаружения хотя бы одной потенциальной targetable мутации (данные о частотах были взяты с проекта ATLAS Genome) посредством Foundation One при различных опухолях показал, что стоимость этого параметра варьировала от 8053 \$ при раке эндометрия до 55556 \$ при раке яичников [63].

Стоимость одного месяца монотерапии зарегистрированными таргетными препаратами варьирует от 1000 € «старыми» препаратами до 8000 € и более (например, осимертиниб). Некоторые клинические ситуации требуют применения двойных и тройных комбинаций. Например, месяц лечения в США BRAF-мутированного колоректального рака комбинацией анти-EGFR антитела, BRAF- и MEK-ингибитора может достигать уже астрономических 37617 \$.

Более глубокий сравнительный анализ использования программы прецизионной медицины представили на конференции ISPOR 2017. Было проведено сравнение фармакоэкономической эффективности двух молекулярных диагностических платформ – Caris Molecular Intelligence (CMI) и Foundation One (F1) на основе данных 7 исследований. В отличие от последней, CMI является более сложной платформой и предлагает не только NGS для обнаружения нарушений в самих генах, но и анализ экспрессии РНК, CISH, ИГХ и фрагментный анализ. По этой причине 67% пациентам по результатам F1 назначались таргетные препараты, тогда как в CMI 72% больным – только химиотерапия [64]. Естественно, что средняя стоимость курса терапии после CMI составила 945 £ по сравнению с 2795 £ после F1. Отношение средней стоимости тестирования и лечения к неделе добавленной выживаемости без прогрессирования до тестирования, в группе CMI и F1 составило 321 £, 500 £ и 945 £ соответственно. В отсутствие достоверных клинических данных, что эти виды тестирования улучшают продолжительность в общей популяции больных (и, особенно, подвергая сомнению возможность применения молекулярных тестов для предсказания эффективности химиотерапии), данное исследование свидетельствует о низкой экономической эффективности NGS тестирования даже у тех больных, кому проводилось лечение на его основе (49140 £ на добавленный год выживаемости без прогрессирования).

### **3. Трудности с получением биопсии и время ожидания результатов.**

Для большинства современных диагностических молекулярных тестов достаточно 1 опухолевого

блока или 8–10 (F1) – 44 (CMI) неокрашенных стекол. При многих клинических ситуациях, когда на первом этапе проводится хирургическое лечение, не возникает проблем с получением такого количества первичного материала. Однако если верификация выполнена на основе core биопсии и часть материала израсходована на стандартные иммуногистохимические исследования, оставшегося блока может быть уже недостаточно для тестирования. Так, 19% больных раком легкого не удалось выполнить тестирование EGFR, а у 23% терапия была начата до получения его результатов [21]. Гетерогенность опухоли и появление резистентных клонов требует выполнения повторных биопсий в процессе терапии, что часто является неудобным и небезопасным. Частично эту проблему решает «жидкостная» биопсия. Обладая высокой специфичностью, чувствительность метода оставляет желать лучшего. Применение даже наиболее чувствительного метода – цифровой ПЦР, определяющей до 0,01% опухолевой ДНК в плазме, позволяет обнаружить специфические мутации лишь у 30–80% с распространенным заболеванием в зависимости от стадии и вида опухоли [22, 66, 67]. При ранних стадиях частота выявления опухолевой цДНК еще ниже. На сегодняшний день Европейским медицинским агентством зарегистрированы тесты для диагностики лишь отдельных нарушений – мутаций EGFR (включая T790M), BRAF, RAS. Коммерчески доступны несколько вариантов мультигенных платформ на основе NGS (среди наиболее известных – Guardant360 и Foundation ACT), позволяющих определять десятки нарушений в плазме, а также tumor mutation burden для предсказания эффекта иммунотерапии. Не вызывает сомнения, что жидкостная биопсия является будущим для диагностики и, особенно, мониторинга молекулярных нарушений в опухоли в процессе терапии.

### **4. Поиск исследования с подходящим таргетным препаратом.**

Нередко радость от обнаружения подходящей мишени для воздействия быстро сменяется пониманием проблемы доступа к соответствующему препарату. Многие препараты могут быть еще не зарегистрированы, и единственным способом является участие в клиническом исследовании. В России все исследования регистрируются на сайте министерства здравоохранения (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>), однако, ограниченность полей для поиска, отсутствие информации о контактном лице, существенно затрудняет поиск подходящего исследования. В отличие от развитых стран, где проходит большое число молекулярно-ориентированных исследований, а граждане Евросоюза могут легко получать лечение в другой стране, для россиян возможность участия в клинических исследованиях за рубежом крайне ограничена по причине отсутствия медицинского страхования.



MBC: Actual availability					
	3rd+ Hormonal	Her2 +			
Country:	Fulvestrant	Trastuzumab	Pertuzumab	TDM-1	Lapatinib
Austria	Always	Always	Always	Never	Always
Belgium	Always	Always	Always	Always	Always
Cyprus	Always	Usually	Never	Not available	Always
Denmark	Always	Always	Always	Always	Always
Finland	Always	Always	Usually	Always	Always
France	Always	Always	Always	Usually	Always
Germany	Always	Always	Always	Always	Always
Greece	Usually	Usually	Usually	Not available	Usually
Holland	Always	Always	Always	Always	Always
Iceland	Always	Always	Not available	Not available	Always
Ireland	Always	Always	Always	Always	Always
Israel	Always	Always	Always	Usually	Always
Italy	Always	Always	Always	Missing data	Always
Luxembourg	Always	Always	Always	Usually	Always
Norway	Always	Always	Always	Usually	Always
Portugal	Always	Always	Usually	Usually	Usually
Spain	Always	Always	Usually	Usually	Usually
Sweden	Always	Usually	Usually	Occasionally	Usually
Switzerland	Always	Always	Always	Always	Always
Turkey	Always	Always	Occasionally	Occasionally	Always
United Kingdom	Half the time	Always	Always	Occasionally	Half the time
Albania	Not available	Usually	Not available	Not available	Occasionally
Armenia	Half the time	Always	Occasionally	Not available	Usually
Belarus	Half the time	Always	Occasionally	Never	Usually
Bosnia and Herzegovina	Always	Always	Not available	Not available	Usually
Bulgaria	Not available	Always	Never	Occasionally	Usually
Croatia	Always	Always	Not available	Never	Always
Czech Republic	Usually	Always	Usually	Usually	Usually
Estonia	Always	Always	Never	Always	Always
Georgia	Usually	Always	Never	Occasionally	Usually
Hungary	Usually	Always	Always	Occasionally	Always
Kazakhstan	Always	Always	Usually	Usually	Always
Kosovo, Republic of	Half the time	Always	Occasionally	Always	Occasionally
Kyrgyzstan	Occasionally	Usually	Never	Occasionally	Occasionally
Latvia	Always	Always	Always	Not available	Always
Lithuania	Always	Always	Occasionally	Occasionally	Always
Macedonia	Not available	Always	Not available	Usually	Never
Malta	Usually	Always	Occasionally	Always	Always
Montenegro	Always	Always	Usually	Never	Usually
Poland	Always	Always	Always	Occasionally	Always
Romania	Always	Usually	Never	Always	Always
Russian Federation	Occasionally	Occasionally	Never	Always	Occasionally
Serbia	Not available	Always	Not available	Occasionally	Always
Slovenia	Usually	Always	Always	Always	Usually
Slovakia	Usually	Always	Occasionally	Always	Always
Turkmenistan	Half the time	Occasionally	Not available	Always	Not available
Ukraine	Usually	Always	Always	Usually	Always
Uzbekistan	Always	Half the time	Never	Occasionally	Not available

Always
Usually
Half the time
Occasionally
Never
Not available
Missing data

Рис. 1. Реальное обеспечение некоторыми препаратами пациенток метастатическим раком молочной железы в странах Европы и постсоветского пространства [73]

**5. Проблема применения препаратов по незарегистрированным показаниям (off label use).**

Следующей проблемой прецизионной медицины является отсутствие регистрации по данному показанию у уже зарегистрированного в стране препарата. Это могут быть комбинации трастузумаба с лапатинибом или BRAF- с MEK-ингибиторами при колоректальном раке, кризотиниб при мутации MET и так далее. Off label use является широко распространенным явлением в мире и нашей стране, однако в России полностью отсутствует нормативно-правовая база по данному вопросу. Абсурдно, но в нашей стране регламентирована возможность ввоза и применения препарата, не зарегистрированного вообще, но возможность использования уже зарегистрированного препарата по незарегистрированному показанию – нет. Частичной защитой медработника в такой ситуации может быть решение врачебной комиссии, наличие данной лечебной опции в клинических рекомендациях, подписанное информированное согласие пациента.

**Применение таргетной терапии в реальной клинической практике**

Говоря об успехах таргетной терапии, мы чаще вспоминаем рандомизированные исследования или отдельный успешный опыт применения тех или иных препаратов. Однако, следует помнить, что исследования проводятся на отобранной популяции пациентов, которые заведомо обеспечиваются препаратами. Высокая стоимость современных препаратов ограничивает их широкое применение и лишь «золотой» миллиард из 7,5 млрд населения планеты проживает в развитых странах, которые могут позволить себе дорогостоящее лечение. Показательны данные по од-

ному из первых таргетных препаратов – трастузумабу. Анкетирование в 2011 г. 151 врача из 28 стран, главных исследователей одного из рандомизированных исследований, показало, что если HER2-тестирование было доступно в 87% опрошенных клиник, то 47% врачей указали, что в течение последнего года у них был хотя бы один пациент, не получивший адъювантно трастузумаб [69].

Анализ 1017 пациенток из восточных провинций Китая показал, что среди больных ранним раком молочной железы лишь 40,5% от числа нуждающихся получили трастузумаб, а 40% пациенток так и не получили препарат за всю историю своего заболевания (включая IV стадию) [70]. Даже в благополучных США и Канаде 24–28% не получают адъювантный трастузумаб, хотя основная причина в данных случаях может быть, прежде всего, в сопутствующей патологии [71, 72]. Анкетирование врачей в 2014 г. из 49 стран Европы продемонстрировало значительное разделение в доступности современных препаратов между развитыми (Западная Европа) и развивающимися (Восточная Европа и постсоветское пространство) [73]. На примере метастатического рака молочной железы (рис. 1) видно, что бесплатное обеспечение дорогостоящими препаратами малодоступно в бывших странах социалистического блока.

Выигрыш на популяционном уровне от применения таргетной терапии может оказаться ничтожным. Так, в национальном онкологическом регистре США за период с 1998 по 2011 гг. было идентифицировано 48,846 пациентов с IV стадией рака почки. За этот период пенетрация таргетной терапии существенно выросла с 17% до 47%. Однако это привело к увеличению медианы продолжительности всего на 1,4 мес. у белого населения и на 0,8 мес. у афроамериканцев (табл. 2) [74].

Таблица 2.

**Показатели выживаемости больных метастатическим раком почки в США в зависимости от периода и расовой принадлежности [74]**

All Patients	Caucasians			African Americans		
	1998-2004 (n=22,583)	2006-2011 (n=21,345)	p value	1998-2004 (n=2,440)	2006-2011 (n=2,478)	p value
Median OS (95% CI)	6.9 mos (6.8-7.1)	8.3 mos (8.1-8.5)	<0.01	5.6 mos (5.1-6.0)	6.4 mos (6.1-6.9)	<0.01
OS at 3 years (95% CI)	13.7% (13.3-14.2)	17.7% (17.2-18.3)		11.3% (10.1-12.7)	13.2% (11.8-14.7)	
OS at 5 years (95% CI)	8.4% (8.0-8.7)	10.3% (9.8-10.9)		7.5% (6.5-8.7)	8.5% (7.1-9.9)	

Таким образом, даже выдающиеся показатели от применения таргетной терапии в исследованиях III фазы на популяционном уровне могут оказывать минимальный эффект с точки зрения увеличения продолжительности жизни пациентов.

## Заключение

Таргетная терапия злокачественных опухолей за двадцать лет своего существования проделала огромный путь. Сейчас уже, пожалуй, не осталось ни одного вида опухоли, в отношении которого не

активны те или иные препараты. Понимание таргетных путей, механизмов резистентности и динамический мониторинг последней позволяют создавать новые лекарства и их комбинации в зависимости от вида молекулярного нарушения. Удешевление и совершенствование мультигенных панелей, появление (надемся) положительных результатов их широкого применения в общей популяции больных и, главное, реальный доступ к широкому спектру препаратов, позволит нам сделать еще большой шаг к победе над раком.

## Список литературы

1. *Druker B.J. et al.* Clinical efficacy and safety of an Abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 368a.
2. *Robert J.* Updated translation from the French language edition «Signalisation cellulaire et cancer». Paris: Springer-Verlag France, 2010. – 978-2-8178-0027-1.
3. *Medical Dictionary*. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/targeted+therapy>.
4. *Praballad A., Sun C., Huang S. et al.* Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. // *Nature*. – 2012. – Vol. 483, № 7387. – P. 100–103.
5. *Rossini D., Santini D., Cremolini C. et al.* Rechallenge with cetuximab + irinotecan in 3rd-line in RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with acquired resistance to 1st-line cetuximab+irinotecan: the phase II CRICKET study by GONO. // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. – P. 1–12.
6. *Law L.W.* Effects of combinations of antileukemic agents on an acutelymphocytic leukemia of mice. // *Cancer Res*. – 1952. – Vol. 12, №. 12. – P. 871–878.
7. *Frei E. 3rd, Karon M., Levin R.H. et al.* The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. // *Blood*. – 1965. – Vol. 26, № 5. – P. 642–656.
8. *Brugarolas J., Clark J.W., Chabner B.* Using «rationally designed drugs» rationally. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9371. – P. 1758–1759.
9. *Pritchard J.R., Bruno P.M., Gilbert L.A. et al.* Defining principles of combination drug mechanisms of action. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. E170–E179.
10. *Palmer A.C., Sorger P.K.* Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, № 7. – P. 1678–1691. e13.
11. *Hotte S.J., Winqvist E.W., Lamont E. et al.* Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 585–590.
12. *Villanueva J., Vultur A., Herlyn M.* Resistance to braf inhibitors: Unraveling mechanisms and future treatment options. // *Cancer Res*. – 2011. – Vol. 71. – P. 7137–7140.
13. *Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18, № 10. – P. 1307–1316.
14. *Tabara M., Schlumberger M., Elisei R. et al.* Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. // *Eur J Cancer*. – 2017. – Vol. 75. – P. 213–221.
15. *Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10106. – P. 1949–1961.
16. *Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T. et al.* Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. // *Br J Cancer*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1776–82.
17. *Beltran H., Eng K., Mosquera J.M. et al.* Whole-exome sequencing of metastatic cancer and biomarkers of treatment response. // *JAMA Oncol*. – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 466–474.
18. *Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. // *J Mol Diagn*. – 2017. – Vol. 19. – P. 4–23.
19. *Mateo J., Chakravarty D., Dienstmann R. et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). // *Annals of Oncology*. – 2018. – mdy263.

20. Institute National Cancer. NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice). – [Электронный ресурс] – URL: [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match#j](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match#j). 2018 January 27.
21. Spicer J., Tischler B., Peters M. EGFR mutation testing and oncologist treatment choice in advanced NSCLC: global trends and differences. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – P. i57–i61.
22. Cobas EGFR Mutation Test v2. – 2016. – [Электронный ресурс] – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm504540.htm>.
23. Pal S.K., Brooks C., Chudova D. et al. Clinical implications of genomic variants identified in over 30,000 advanced-stage cancer patients by next-generation sequencing of circulating tumor DNA. // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 595–604.
24. TCGA. – [Электронный ресурс] – URL: <https://cancergenome.nih.gov>.
25. 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, № 6. – P. 703–13.
26. Meric-Bernstam F., Johnson A., Holla V. et al. A decision support framework for genomically informed investigational cancer therapy. // *J Natl Cancer Inst*. – 2015. – Vol. 107, № 7.
27. National Cancer Institute. – [Электронный ресурс] – URL: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/bsa/0317/Doroshov.pdf>.
28. Jhaveri K.L., Makker V., Wang X.V. et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2 amplified (amp) tumors excluding breast and gastric/gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: Results from the National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice Trial. // *J Clin Oncol* 36. – 2018. – suppl; abstr 100.
29. Krop I.E., Jegede O., Grilley-Olson J.E. et al. Results from molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm I: Taselisib for PIK3CA-mutated tumors. // *J Clin Oncol* 36. – 2018. – suppl; abstr 101.
30. Chae Y.K., Vaklavas C., Cheng H.H. et al. Molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm W: Phase II study of AZD4547 in patients with tumors with aberrations in the FGFR pathway. // *J Clin Oncol* 36. – 2018. – suppl; abstr 2503.
31. Yaeger R., Chatila W.K., Lipsyc M.D. et al. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 125–136.
32. 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, № 13. – P. 1324–34.
33. Wheeler J.J., Janku F., Naing A. et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. // *Cancer Res*. – 2016. – Vol. 76, №13. – P. 3690–701.
34. 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 (SAFIRO1/ UNICANCER). // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 267–74.
35. Massard C., Michiels S., Féré 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, №6. – P. 586–595.
36. Verlingue L., Malka D., Allorant A. et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. // *Eur J Cancer*. – 2017. – Vol. 87. – P. 122–130.
37. Arend R.C., Londono A., Martínez A. et al. High concordance in advanced cancer patient paired testing by commercially available tumor tissue NGS assays and a liquid biopsy NGS assay. // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, № 15. – suppl – published online before print.
38. Yancovitz M., Litterman A., Yoon J. et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF (V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, №1. – e29336.
39. Bradish J.R., Richey J.D., Post K.M. et al. Discordancy in BRAF mutations among primary and metastatic melanoma lesions: implications for targeted therapy. // *Mod Pathol* – 2015. – Vol. 28. – P. 480–486.
40. Qu K., Pan Q., Zhang X. et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. // *J Mol Diagn* – 2013. – Vol. 15. – P. 790.
41. Pfizner B.M., Lederer B., Lindner J. et al. Clinical relevance and concordance of HER2 status in local and central testing-an analysis of 1581 HER2-positive breast carcinomas over 12 years. // *Mod Pathol*. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 607–615.
42. Lee S., de Boer W.B., Fermoy S. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. // *Histopathology*. – 2011. – Vol. 59. – P. 832–40.
43. Pirrelli M., Caruso M.L., Di Maggio M. et al. Are biopsy specimens predictive of HER2 status in gastric cancer patients? // *Dig Dis Sci*. – 2013. – Vol. 58. – P. 397–404.
44. Makiyama A., Sagara K., Kawada J. et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). // *J Clin Oncol* 36. – 2018. – suppl; abstr 4011.
45. Fedyanin M., Stroganova A., Senderovich A. et al. Factors associated with discordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status in the primary tumor and metastases in patients (pts) with colorectal carcinoma. // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 149–206.
46. Hayden E.C. Technology: The \$1000 genome. // *Nature*. – 2014. – Vol. 507. – P. 294–95.
47. Shen C., Meric-Bernstam F., Su X. et al. Prevalence of actionable mutations and copy number alterations and the price of a genomic testing panel. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 44. – P. 71686–71695.

48. Russell K.J., Janssens J., Dean A. et al. Treatment choices based on multiplatform profiling platform, unlike those with sequencing alone, do not cause a cost explosion in refractory cancer patients. // *Value in Health*. – Vol. 20, Issue 9. – P. 579.
49. Karlovich C., Goldman J.W., Sun J.M. et al. Assessment of EGFR Mutation Status in Matched Plasma and Tumor Tissue of NSCLC Patients from a Phase I Study of Rociletinib (CO-1686). // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22, № 10. – P. 2386–95.
50. Thress K.S., Brant R., Carr T.H. et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. // *Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 90, № 3. – P. 509–15.
51. Shaw A.T., Friboulet L., Lesbchiner I. et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation 11198f. // *N Engl Med*. – 2016. – Vol. 374. – P. 54–61.
52. Piulats J.M., Garcia del Muro X., Huddart R. et al. Phase II multicenter study of imatinib in patients with chemorefractory germ cell tumors that express c-kit. // *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67, № 9. – P. 2648.
53. Bertotti A., Migliardi G., Galimi F. et al. A Molecularly Annotated Platform of Patient-Derived Xenografts («Xenopatients») Identifies HER2 as an Effective Therapeutic Target in Cetuximab-Resistant Colorectal Cancer. // *Cancer Discov*. – 2011. – Vol. 1. – P. 508–523.
54. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicenter, open-label, phase 2 trial. // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 738–746.
55. Kopetz S., McDonough S.L., Morris V.K. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). // *Journal of Clinical Oncology* 35. – 2017. – Vol. 4. – P. 520.
56. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. // *Cancer Discov*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 428–443.
57. Schrank Z., Chhabra G., Lin L. et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – P. 224.
58. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. // *Annu Rev Med*. – 2016. – Vol. 67. – P. 29–43.
59. Long G.V., Fung C., Menzies A.M. et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. // *Nat Commun*. – 2014. – Vol. 5. – P. 5694.
60. Godin-Heymann N., Ulkus L., Brannigan B.W. The t790m «gatekeeper» mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible egfr inhibitor. // *Mol. Cancer Ther*. – 2008. – Vol. 7. – P. 874–879.
61. Planchard D., Loriot Y., Andre F. et al. Egrf-independent mechanisms of acquired resistance to azd9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. // *Ann. Oncol*. – 2015. – Vol. 26. – P. 2073–2078.
62. Zheng D., Hu M., Bai Y. EGFR g796d mutation mediates resistance to osimertinib. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 49671–49679.
63. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. // *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21. – P. 2157–2166.
64. Van Emburgh B.O., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. et al. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. // *Mol Oncol*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 1084–94.
65. Strickler J.H., Loree L.M., Abroniam L. et al. Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer. // *Cancer Discovery*. – 2018. – Vol. 24. – P. 164–173.
66. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A. et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 731–6.
67. Parseghian C.M., Loree J.M., Morris V.K. et al. Anti-EGFR resistant clones decay exponentially after progression: Implications for anti-EGFR rechallenge. // *J Clin Oncol* 36. – 2018. – suppl; abstr 3511.
68. Ciardiello F., Bianco R., Caputo R. et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. // *Clin. Cancer Res*. – Vol. 10. – P. 784–93.
69. Bai X.Y., Zhang X.C., Yang S.Q. et al. Blockade of hedgehog signaling synergistically increases sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer cell lines. // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – P. e0149370.
70. Engelman J.A., Zejnullabu K., Mitsudomi T. et al. Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. 1039–1043.
71. Straussman R., Morikawa T., Shee K. et al. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. // *Nature*. – 2012. – Vol. 487, № 7408. – P. 500–4.
72. Scher H.I., Lu D., Schreiber N.A. et al. Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. // *JAMA Oncol*. – 2016. – Vol. 2, № 11. – P. 1441–49.
73. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34, № 25. – P. 2961–8.

74. *Montero-Conde C., Ruiz-Llorente S., Dominguez J.M. et al.* Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas. // *Cancer Discov.* – 2013. – Vol. 3, № 5. – P. 520–33.
75. *Priya S.R., Dravid C.S., Digumarti R. et al.* Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer: A Review. // *Front Oncol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 238.
76. *Raphael J., Desautels D., Pritchard K.I. et al.* Phosphoinositide 3-kinase inhibitors in advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. // *Eur J Cancer.* – 2018. – Vol. 91. – P. 38–46.
77. *Li J., Wang S., Wang Y. et al.* Disparities of Trastuzumab Use in Resource-Limited or Resource-Abundant Regions and Its Survival Benefit on HER2 Positive Breast Cancer: A Real-World Study from China. // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22, № 11. – P. 1333–38.
78. *Chavarrri-Guerra Y., St. Louis J., Bukowski A. et al.* Real world patterns of care in HER2-overexpressing breast cancer: Results of a survey of TEACH clinical trial investigators in 2011. // *Breast.* – 2017. – Vol. 31. – P. 197–201.
79. *DaCosta Byfield S., Buck P.O., Blauer-Peterson C. et al.* ReCAP: Treatment Patterns and Cost of Care Associated With Initial Therapy Among Patients Diagnosed With Operable Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressed Breast Cancer in the United States: A Real-World Retrospective Study. // *J Oncol Pract.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 159–167.
80. *Noonan K.L., McCarthy J., Powell E. et al.* A population-based HER2-positive breast cancer in Newfoundland and Labrador. // *Oncol Exch.* – 2012. – Vol. 11. – P. 14–19.
81. *Cherny N.I., Sullivan R., Torode J. et al.* ESMO International Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in countries outside of Europe. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 11. – P. 2633–2647.
82. *Rose T.L., Deal A.M., Krishnan B. et al.* Racial disparities in survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the targeted therapy era. // *Cancer.* – 2016. – Vol. 122, № 19. – P. 2988–95.
83. *Liu D., Abbosh P., Keliber D. et al.* Subclonal mutational heterogeneity and survival in cisplatin-resistant muscle-invasive bladder cancer. // *J Clin Oncol* 35. – 2017. – suppl; abstr 4512.
84. *Pearson A., Smyth E., Babina I.S. et al.* High-level clonal FGFR amplification and response to FGFR inhibition in a translational clinical trial. // *Cancer Discov.* – 2016. – Vol. 6. – P. 838–51.
85. *McGranahan N., Favero F., Bruin de E.C. et al.* Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. // *Sci Transl Med.* – 2015. – Vol. 7. – P. 283.

## References

1. *Druker B.J. et al.* Clinical efficacy and safety of an Abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1999; 94: 368a.
2. *Robert J.* Updated translation from the French language edition «Signalisation cellulaire et cancer». Paris: Springer-Verlag France. 2010. 978-2-8178-0027-1.
3. Medical Dictionary. Available at: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/targeted+therapy>.
4. *Praballad A., Sun C., Huang S. et al.* Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.* 2012 Jan 26; 483(7387): 100-103. doi: 10.1038/nature10868.
5. *Rossini D., Santini D., Cremolini C. et al.* Rechallenge with cetuximab + irinotecan in 3rd-line in RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with acquired resistance to 1st-line cetuximab+irinotecan: the phase II CRICKET study by GONO. *Ann Oncol.* 2017; 28: 1-12.
6. *Law L.W.* Effects of combinations of antileukemic agents on an acutelymphocytic leukemia of mice. *Cancer Res.* 1952 Dec; 12(12): 871-878. PMID: 13009674.
7. *Frei E. 3rd, Karon M., Levin R.H. et al.* The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood.* 1965 Nov; 26(5): 642-656. PMID: 5321112.
8. *Brugarolas J., Clark J.W., Chabner B.* Using «rationally designed drugs» rationally. *Lancet.* 2003 May 24; 361(9371): 1758–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13446-0. PMID: 12781531.
9. *Pritchard J.R., Bruno P.M., Gilbert L.A. et al.* Defining principles of combination drug mechanisms of action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013 Jan 8; 110(2): E170-E179. doi: 10.1073/pnas.1210419110. PMID: 23251029.
10. *Palmer A.C., Sorger P.K.* Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. *Cell.* 2017 Dec 14; 171(7): 1678-1691. e13.
11. *Hotte S.J., Winquist E.W., Lamont E. et al.* Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 585-590.
12. *Villanueva J., Vultur A., Herlyn M.* Resistance to braf inhibitors: Unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res.* 2011; 71: 7137-7140.
13. *Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct; 18(10): 1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4. PMID: 28919011.
14. *Tabara M., Schlumberger M., Elisei R. et al.* Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer.* 2017 Apr; 75: 213-221.
15. *Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Oct 28; 390(10106): 1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6. PMID: 28916367.

16. *Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T. et al.* Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2012; 107: 1776-82.
17. *Beltran H., Eng K., Mosquera J.M. et al.* Whole-exome sequencing of metastatic cancer and biomarkers of treatment response. *JAMA Oncol.* 2015 Jul; 1(4): 466-474. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1313. PMID: 26181256.
18. *Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017; 19: 4-23.
19. *Mateo J., Chakravarty D., Dienstmann R. et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology.* 2018; mdy263, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
20. Institute National Cancer. NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice). Available at: [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match#j](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match#j). Accessed at: January 27, 2018.
21. *Spicer J., Tischler B., Peters M.* EGFR mutation testing and oncologist treatment choice in advanced NSCLC: global trends and differences. *Ann Oncol.* 2015; 26: i57-i61.
22. Cobas EGFR Mutation Test v2. 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm504540.htm>.
23. *Pal S.K., Brooks C., Chudova D. et al.* Clinical implications of genomic variants identified in over 30,000 advanced-stage cancer patients by next-generation sequencing of circulating tumor DNA. *Annals of Oncology.* 2017; 28 (suppl\_5): v595-v604. doi: 10.1093/annonc/mdx391.
24. TCGA. Available at: <https://cancergenome.nih.gov>.
25. *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 Jun; 23(6): 703-713. doi: 10.1038/nm.4333. PMID: 28481359.
26. *Meric-Bernstam F., Johnson A., Holla V. et al.* A decision support framework for genomically informed investigational cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 11; 107(7).
27. National Cancer Institute. Available at: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/bsa/0317/Doroshov.pdf>.
28. *Jhaveri K.L., Makker V., Wang X.V. et al.* Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2 amplified (amp) tumors excluding breast and gastric/gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: Results from the National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice Trial. *J Clin Oncol* 36. 2018; suppl; abstr 100.
29. *Krop I.E., Jegede O., Grilley-Olson J.E. et al.* Results from molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm I: Taselisib for PIK3CA-mutated tumors. *J Clin Oncol* 36. 2018; suppl; abstr 101.
30. *Chae Y.K., Vaklavas C., Cheng H.H. et al.* Molecular analysis for therapy choice (MATCH) arm W: Phase II study of AZD4547 in patients with tumors with aberrations in the FGFR pathway. *J Clin Oncol* 36. 2018; suppl; abstr 2503.
31. *Yaeger R., Chabtila W.K., Lipsyc M.D. et al.* Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2018 Jan 8; 33(1): 125-136. e3.
32. *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 Oct; 16(13): 1324-34. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6. PMID: 26342236.
33. *Wheler J.J., Janku F., Naing A. et al.* Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res.* 2016 Jul 1; 76(13): 3690-701. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3043. PMID: 27197177.
34. *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 (SAFIRO1/ UNICANCER). *Lancet Oncol.* 2014 Mar; 15(3): 267-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9. PMID: 24508104.
35. *Massard C., Michiels S., Féré 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(6): 586-595.
36. *Verlingue L., Malka D., Allorant A. et al.* Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017 Dec; 87: 122-130.
37. *Arend R.C., Londono A., Martinez A. et al.* High concordance in advanced cancer patient paired testing by commercially available tumor tissue NGS assays and a liquid biopsy NGS assay. *J Clin Oncol.* 2018. 36(15), suppl, published online before print. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e24169.
38. *Yancovitz M., Litterman A., Yoon J. et al.* Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF (V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29336. doi: 10.1371/journal.pone.0029336. PMID: 22235286.
39. *Bradish J.R., Richey J.D., Post K.M. et al.* Discordancy in BRAF mutations among primary and metastatic melanoma lesions: clinical implications for targeted therapy. *Mod Pathol.* 2015; 28: 480-486.
40. *Qu K., Pan Q., Zhang X. et al.* Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn.* 2013; 15: 790.
41. *Pfizer B.M., Lederer B., Lindner J. et al.* Clinical relevance and concordance of HER2 status in local and central testing-an analysis of 1581 HER2-positive breast carcinomas over 12 years. *Mod Pathol.* 2018 Apr; 31(4): 607-615. doi: 10.1038/modpathol.2017.171. PMID: 29271415.
42. *Lee S., de Boer W.B., Fermoy S. et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology.* 2011; 59: 832-40. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x. PMID: 22092394.

43. Pirrelli M., Caruso M.L., Di Maggio M. et al. Are biopsy specimens predictive of HER2 status in gastric cancer patients? *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 397-404. doi: 10.1007/s10620-012-2357-3. PMID: 22918687.
44. Makiyama A., Sagara K., Kawada J. et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). *J Clin Oncol* 36. 2018; suppl; abstr 4011.
45. Fedyanin M., Stroganova A., Senderovich A. et al. Factors associated with discordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status in the primary tumor and metastases in patients (pts) with colorectal carcinoma. *Annals of Oncology.* 2016; 27 (6): 149-206. doi: 10.1093/annonc/mdw370.
46. Hayden E.C. Technology: The \$1000 genome. *Nature.* 2014; 507: 294-295. doi: 10.1038/507294a. PMID: 24646979.
47. Shen C., Meric-Bernstam F., Su X. et al. Prevalence of actionable mutations and copy number alterations and the price of a genomic testing panel. *Oncotarget.* 2016 Nov 1; 7(44): 71686-71695.
48. Russell K.J., Janssens J., Dean A. et al. Treatment choices based on multiplatform profiling platform, unlike those with sequencing alone, do not cause a cost explosion in refractory cancer patients. *Value in Health;* 20(9): A579.
49. Karlovich C., Goldman J.W., Sun J.M. et al. Assessment of EGFR Mutation Status in Matched Plasma and Tumor Tissue of NSCLC Patients from a Phase I Study of Rociletinib (CO-1686). *Clin Cancer Res.* 2016 May 15; 22(10): 2386-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1260. PMID: 26747242.
50. Thress K.S., Brant R., Carr T.H. et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer.* 2015 Dec; 90(3): 509-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.004. PMID: 26494259.
51. Shaw A.T., Friboulet L., Lesbchiner I. et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation 11198f. *N Engl Med.* 2016; 374: 54-61. doi: 10.1056/NEJMoa1508887. PMID: 26698910.
52. Piulats J.M., Garcia del Muro X., Huddart R. et al. Phase II multicenter study of imatinib in patients with chemorefractory germ cell tumors that express c-kit. *Cancer Research* 2007, 67(9): abstr 2648.
53. Bertotti A., Migliardi G., Galimi F. et al. A Molecularly Annotated Platform of Patient-Derived Xenografts («Xenopatients») Identifies HER2 as an Effective Therapeutic Target in Cetuximab-Resistant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 508-523.
54. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17(6): 738-746.
55. Kopetz S., McDonough S.L., Morris V.K. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *Journal of Clinical Oncology* 35. 2017 February 1; 4: 520-520.
56. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr; 8(4): 428-443. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226. PMID: 29431699.
57. Schrank Z., Chhabra G., Lin L. et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers.* 2018; 10: 224; doi: 10.3390/cancers10070224.
58. Fiskus W., Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med* 2016; 67: 29-43. doi: 10.1146/annurev-med-090514-030732. PMID: 26768236.
59. Long G.V., Fung C., Menzies A.M. et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5694.
60. Godin-Heymann N., Ulkus L., Brannigan B.W. The t790m «gatekeeper» mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible egfr inhibitor. *Mol. Cancer Ther.* 2008: 874-879. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2387. PMID: 18413800.
61. Planchard D., Loriot Y., Andre F. et al. Egfr-independent mechanisms of acquired resistance to azd9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 2073-2078. doi: 10.1093/annonc/mdv319. PMID: 26269204.
62. Zheng D., Hu M., Bai Y. EGFR g796d mutation mediates resistance to osimertinib. *Oncotarget.* 2017; 8: 49671-49679. doi: 10.18632/oncotarget.17913. PMID: 28572531.
63. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 2157-2166.
64. Van Emburgh B.O., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. et al. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Mol Oncol.* 2014 Sep 12; 8(6): 1084-94. doi: 10.1016/j.molonc.2014.05.003. PMID: 24913799.
65. Strickler J.H., Loree L.M., Abronian L. et al. Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Discovery.* 2018; 24: 164-173. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1009. PMID: 29196463.
66. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A. et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015 Apr; 26(4): 731-6. doi: 10.1093/annonc/mdv005. PMID: 25628445.
67. Parseghian C.M., Loree J.M., Morris V.K. et al. Anti-EGFR resistant clones decay exponentially after progression: Implications for anti-EGFR rechallenge. *J Clin Oncol* 36. 2018; suppl; abstr 3511.
68. Ciardiello F., Bianco R., Caputo R. et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin. Cancer Res.* 10, 784e793.



69. Bai X.Y., Zhang X.C., Yang S.Q. *et al.* Blockade of hedgehog signaling synergistically increases sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer cell lines. *PLoS ONE* 2016, 11, e0149370.
70. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T. *et al.* Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007; 316: 1039-1043. doi: 10.1126/science.1141478. PMID: 17463250.
71. Straussman R., Morikawa T., Shee K. *et al.* Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*. 2012 Jul 26; 487(7408): 500-4.
72. Scher H.I., Lu D., Schreiber N.A. *et al.* Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1; 2(11): 1441-1449.
73. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. *et al.* Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1; 34(25): 2961-8.
74. Montero-Conde C., Ruiz-Llorente S., Dominguez J.M. *et al.* Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov*. 2013 May; 3(5): 520-33. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0531. PMID: 23365119.
75. Priya S.R., Dravid C.S., Digumarti R. *et al.* Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2017; 7: 238. doi: 10.3389/fonc.2017.00238. PMID: 29057215.
76. Raphael J., Desautels D., Pritchard K.I. *et al.* Phosphoinositide 3-kinase inhibitors in advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018 Mar; 91: 38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.010. PMID: 29331750.
77. Li J., Wang S., Wang Y. *et al.* Disparities of Trastuzumab Use in Resource-Limited or Resource-Abundant Regions and Its Survival Benefit on HER2 Positive Breast Cancer: A Real-World Study from China. *Oncologist*. 2017 Nov; 22(11): 1333-1338. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0088. PMID: 28798274.
78. Chavarri-Guerra Y., St. Louis J., Bukowski A. *et al.* Real world patterns of care in HER2-overexpressing breast cancer: Results of a survey of TEACH clinical trial investigators in 2011. *Breast*. 2017 Feb; 31: 197-201.
79. DaCosta Byfield S., Buck P.O., Blauer-Peterson C. *et al.* ReCAP: Treatment Patterns and Cost of Care Associated With Initial Therapy Among Patients Diagnosed With Operable Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressed Breast Cancer in the United States: A Real-World Retrospective Study. *J Oncol Pract*. 2016 Feb; 12(2): 159-67. doi: 10.1200/JOP.2015.004747. PMID: 26395563.
80. Noonan K.L., McCarthy J., Powell E. *et al.* A population-based HER2-positive breast cancer in Newfoundland and Labrador. *Oncol Exch*. 2012; 11: 14-9.
81. Cherny N.I., Sullivan R., Torode J. *et al.* ESMO International Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in countries outside of Europe. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1; 28(11): 2633-2647.
82. Rose T.L., Deal A.M., Krishnan B. *et al.* Racial disparities in survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Cancer*. 2016 Oct; 122(19): 2988-95.
83. Liu D., Abbosh P., Keliher D. *et al.* Subclonal mutational heterogeneity and survival in cisplatin-resistant muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 35; 2017: suppl; abstr 4512.
84. Pearson A., Smyth E., Babina I.S. *et al.* High-level clonal FGFR amplification and response to FGFR inhibition in a translational clinical trial. *Cancer Discov* 2016; 6: 838-51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1246. PMID: 27179038.
85. McGranahan N., Favero F., Bruin de E.C. *et al.* Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med*. 2015; 7: 283ra54. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa1408. PMID: 25877892.