

*Институт  
биохимической физики  
им. Н.М. Эмануэля РАН  
(Москва, Россия)*

# МОЛЕКУЛЯРНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ И ПРЕЦИЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА – НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Д.Б. Корман

## MOLECULAR-ORIENTED AND PRECISION CANCER THERAPY – THE PRESENT AND FUTURE ASPECTS

**Д.Б. Корман**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией количественной онкологии,  
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,  
119334, Москва, ул. Косыгина, 4.  
E-mail: davidkorman@mail.ru.  
SPIN-код: 3008-9551.*

**D.B. Korman**

*Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology Laboratory,  
N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS,  
119334, Moscow, Kosygina str., 4.  
E-mail: davidkorman@mail.ru.  
SPIN code: 3008-9551.*

Под молекулярно-ориентированной терапией рака понимается применение противоопухолевых препаратов, созданных для взаимодействия с заранее установленными молекулярными мишенями, имеющими важное (ключевое) значение для возникновения и развития опухоли. В соответствии с этой стратегией препарат назначается больному с определенной опухолью, в которой имеется соответствующая мишень. Прецизионная терапия основывается на результатах секвенирования ДНК опухоли конкретного больного. В результате определяется спектр молекулярных мишеней в этой опухоли, в соответствии с которым подбирается препарат независимо от типа опухоли (опухоль неспецифическая терапия, tumor-type agnostic therapy). Проанализировано современное состояние молекулярно-ориентированной и прецизионной терапии, рассмотрены перспективы их использования для повышения эффективности лечения в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** *рак, молекулярно-ориентированные препараты, прецизионная терапия, секвенирование ДНК, опухоль-ассоциированные мутации, опухоль-неспецифическая терапия.*

Molecular-oriented cancer therapy implies the use of antitumor drugs made to interact with preset molecular targets which play an important (key) role in the onset and development of tumors. In accordance with this strategy the drug is prescribed to a patient with an appropriate tumor containing a suitable target. Precision therapy is based on the results of sequencing the patient's tumor DNA. Thus the spectrum of molecular targets in this particular tumor can be identified, and the drug can be selected accordingly irrespective of a tumor type (tumor-type agnostic therapy). The present-day state of molecular-oriented and precision therapy was analyzed, and the prospects of its use for raising the efficacy of therapy in routine clinical practice were considered.

**Keywords:** *cancer, molecular-oriented drugs, precision therapy, sequencing DNA, tumor-associated mutations, tumor-type agnostic therapy.*

В конце XX века модным стал термин персонализированная (персонифицированная) медицина, который впервые появился в 1998 году в названии монографии американского исследователя К. Джейна (К. Jain). Появление такого термина связывалось с развитием и внедрением в медицину современных молекулярных и клеточных инновационных технологий, что позволяло более углубленно характеризовать особенности заболевания каждого больного. Логичным продолжением этого термина стал термин «персонализированная терапия». Применительно к лекарственной терапии рака это было обусловлено появлением таргетных препаратов и подразумевало определение показаний к применению препарата у конкретного больного на основании выявления специфических для данного препарата молекулярных маркеров в опухоли этого больного. Это должно было указывать на более или менее высокую вероятность получения положительного результата от применения этого препарата именно у этого больного («правильный препарат правильному больному»).

Возникает вопрос, насколько правомочно называть такую терапию персонализированной, если вспомнить, что «персона» (лат. *persōna*) означает «личность». Скорее персонализированной терапией следует называть лечение, которое основывается не только на диагнозе определенного заболевания или наличии определенного маркера, но и учитывает уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств конкретного больного.

Строго говоря, такой подход нам прививался с институтской скамьи в виде сентенции, высказанной одним из основоположников отечественной терапии М.Я. Мудровым еще в XIX веке – «лечить больного, а не болезнь». В дотаргетную эру противоопухолевой химиотерапии онкологам-химиотерапевтам нередко приходилось, хотя бы отчасти, следовать этому принципу. Например, пациенту с опухолью, чувствительной к доксорубину, перед назначением доксорубина обязательно собирался тщательный сердечно-сосудистый анамнез и проводилось соответствующее обследование (по крайней мере, выполнялась ЭКГ); перед назначением большой дозой раком яичников цисплатины обязательно исследовалась функция почек и т.д. Все это можно рассматривать как элементы персонализированной медицины. Иными словами, и в дотаргетную эру противоопухолевая лекарственная терапия в определенном смысле была персонализированной.

Представляется, что наиболее адекватно называть применение таргетных препаратов «молекулярно-ориентированной терапией», имея в виду, что она оперирует с лекарственными средствами, созданными для направленного воздействия на заранее установленные молекулы, имеющие важное (желательно ключевое) значение для протекания процессов, определяющих возникновение и развитие

злокачественных опухолей. Следует подчеркнуть, что этот класс лекарственных средств составляют препараты, **специально** создаваемые для влияния на заранее установленные молекулы-мишени. Поэтому некорректно характеризовать их, как «таргетные», т.е. направленные на определенную молекулярную цель. Ведь и дотаргетные, «классические», препараты действуют на определенную молекулярную цель. Например, целью для цисплатины является одно из азотистых оснований ДНК – гуанин, взаимодействуя с которым цисплатина образует межнитиевые и внутринитиевые сшивки ДНК, которые ведут к гибели клетки. Однако, в отличие от таргетных препаратов, цисплатина не создавалась специально для взаимодействия с гуанином ДНК; ее противоопухолевая активность была обнаружена случайно, а мишень, на которую она воздействует, была установлена уже после ее введения в клиническую практику. То же самое можно сказать и о большинстве других «классических» цитостатиков [1].

Появление в опухолевых клетках мутантных белков, не экспрессируемых в нормальных клетках (или гиперэкспрессия нормальных белков), которые представляют собой потенциальные мишени для молекулярно-ориентированных препаратов (МОП), является следствием различных мутаций в генах, кодирующих эти белки. Из нескольких сотен генных мутаций, выявленных в опухолевых клетках разных опухолей (опухоль-ассоциированные мутации), к настоящему времени более двух десятков мутированных белков послужили основой для создания более четырех десятков МОП, применяемых в клинической практике (табл. 1) [1].

Число МОП, как одобренных для применения, так и поступающих на клинические испытания, постоянно растет, причем многие из них, хотя и являются оригинальными, не воспроизведенными, но зачастую направлены на те же мишени, что и уже вошедшие в клиническую практику. Если ещё в начале 2000-х годов появление нового препарата было весьма редким событием, то сейчас почти каждый год на рынке появляются новые препараты, показаниями для применения которых зачастую являются одни и те же опухоли, имеющие практически одинаковую эффективность и токсичность. Очевидно, у фармацевтических компаний срабатывает принцип «me-too» («я тоже»).

Современные МОП создаются по одинаковому алгоритму – в результате фундаментальных исследований определяется молекулярная мишень, перспективная стать целью для противоопухолевого агента, а методами медицинской химии или биотехнологии конструируется и получается вещество, способное реагировать с этой молекулой (ингибировать ее функцию). В результате доклинических и клинических исследований некоторые из этих веществ становились новым лекарственным средством. Одновременно развиваются методы установления наличия в опухоли

Таблица 1.

**Классификация молекулярно-ориентированных (таргетных) препаратов по мишеням, на которые направлено их действие**

Молекулярные мишени	Препараты
Внеклеточные ростовые факторы	Бевацизумаб, афлиберцепт
Экстрацеллюлярные домены рецепторов ростовых факторов	Трастузумаб, трастузумаб-DM1, пертузумаб, цетуксимаб, панитумаб
Рецепторные тирозинкиназы (рецепторы ростовых факторов)	Гефитиниб, эрлотиниб, нератиниб, лапатиниб, афатиниб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, вандетениб, кабозантиниб, акситиниб
Внутриклеточные протеинкиназы	Иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб, кризотиниб, ларотректиниб, темсиролимус, эверолимус, регорафениб, кобиметиниб, биниметиниб
Белки внутриклеточных сигнальных путей	Вемурафениб, дабрафениб, траметиниб
Антигены поверхностных клеточных мембран	Ритуксимаб, офатумумаб, ибритумаб, алемтузумаб, катумаксомаб, брентуксимаб, ведотин, офатумаб, тозитумаб, гемтузумаб
Ингибиторы поли-АДФ-рибоза полимеразы (PARP)	Олапариб
Ингибиторы контрольных точек иммунитета	Ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ателизумаб, дурвалумаб

соответствующей мишени. Введение этих методов в клиническую практику позволяет обоснованно подходить к определению показаний к назначению препарата у каждого конкретного больного, поскольку необходимая мишень, как правило, имеется лишь у большей или меньшей части больных с определенной опухолью.

Считается, что первым препаратом этого класса стал иматиниб, создание которого было основано на обнаружении в гемопоэтических клетках при хроническом миелолейкозе химерного гена *BCR/ABL*, экспрессия которого приводит к образованию химерного белка p210<sup>BCR/ABL</sup>, обладающего конститутивно повышенной киназной активностью и усиливающего пролиферативный потенциал клетки путем активации одного из путей трансдукции митогенного сигнала (RAS/ MAPK). В результате клетки, содержащие этот белок, вытесняют нормальные гемопоэтические клетки и развивается клиничко-гематологическая картина хронического миелолейкоза.

Обнаружение этого белка позволило сконструировать вещество из класса 2-фениламинопиридинов, названное иматиниб, которое связывается с тирозинкиназой в каталитическом центре p210<sup>BCR/ABL</sup> и инактивирует его, что ведет к блокированию ряда сигнальных путей, нарушению жизнедеятельности клетки и в конечном итоге к апоптозу [1].

Следует заметить, что первым МОП, по-видимому, является все же тамоксифен, созданный ещё в конце 1960-х годов для воздействия на установленные и охарактеризованные к тому времени рецепторы эстрогенов.

Важным этапом в молекулярно-ориентированной терапии рака следует считать появление иммунотерапевтических МОП, целью для которых является не опухолевая клетка, а цитотоксический Т-лимфоцит. Это свидетельствует, что МОП могут быть направлены не только на опухолевую клетку, но и на микроокружение опухоли, клеточные и неклеточные элементы которого влияют на пролиферацию и инвазию опухолевых клеток, продуцируя ростовые факторы, хемокины, индуцируя деграцию экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенез. Поиск молекулярных мишеней в микроокружении опухоли считается важным направлением в разработке МОП [2, 3].

Создание иммунотерапевтических МОП стало возможным после открытия механизмов отрицательной регуляции опухолью активности Т-клеток. Первыми представителями этой группы МОП стали ипилимумаб, блокирующий антиген CTLA-4 (cytotoxic lymphosite antigen 4), экспрессируемый на мембране цитотоксических лимфоцитов под влиянием опухоли, и ингибиторы контрольных точек иммунитета (PD-1 и PDL-1) (ниволумаб, пембролизумаб, ателизума, дурвалумаб) [1, 4].

Молекулярно-ориентированная терапия предполагает определение наличия в опухоли конкретного соответствующей молекулярной мишени (табл. 2). Например, перед назначением трастузумаба больной раком молочной железы (РМЖ) необходимо убедиться в гиперэкспрессии HER2 (ERBB2) в опухоли этой больной; назначение кризотиниба требует определения в немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ) мутированных форм ALK, перед назначением инги-

биторов PDL-1 рекомендуется установить наличие гиперэкспрессии этого белка и т.д. Такая особенность молекулярно-ориентированной терапии означает, что применение некоторых МОП по сути сводится к лечению редких заболеваний. Например, мутации гена *ALK*, служащие мишенями для кризотиниба, встречаются всего у 4–6% больных аденокарциномой легкого; активирующие мутации *EGFR* (мишень для gefитиниба) – в 4,2% случаев плоскоклеточного рака легкого, мутации *ROS-1* (мишень для кризотиниба) – у 2% больных НМКРЛ [5, 6]. Активирующая мутация *AKT1*, которая ведет к конститутивной активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, и может быть мишенью для ингибиторов mTOR встречается лишь у ~3% больных РМЖ [7].

При ретроспективном исследовании с помощью мульти-биомаркерной панели Oncomine Focus Assay образцов опухолей (рак желудка, колоректальный рак (КРР), НМКРЛ), удаленных у 106 больных, обнаружено, что в опухолях 56 больных (53%) имелись изменения молекулярного профиля разного характера (мутации генов, изменение числа копий генов, слияние генов), но лишь у 22 больных (20,7%) эти изменения указывали на перспективность применения МОП. У 6 больных (рак желудка у 3, КРР у 3) сравнили молекулярный профиль первичной опухоли и метастазов в лимфоузлы. Обнаружено практически полное совпадение в 4 случаях; в 2 случаях в метастазах обнаружены молекулярные изменения, которых не было в первичной опухоли [8].

Наличие в опухоли нескольких молекулярных мишеней, для каждой из которых имеется специфический МОП, дает основания выделять подтипы опухоли, характеризующиеся соответствующими из-

менениями генома. Например, в НМКРЛ предлагается выделять подтипы с мутациями *ALK*, *EGFR*, *ROS-1* [9].

Следует также отметить, что в ряде ситуаций, несмотря на наличие в опухоли молекулы-мишени, применение соответствующего МОП оказывается неэффективным из-за присутствия в опухоли другого мутированного белка, препятствующего реализации механизма действия препарата. Классическим примером является мутация *KRAS* (табл. 2), при которой оказываются неэффективными цетуксимаб и понитумумаб (моноклональные антитела против *EGFR*), несмотря на гиперэкспрессию *EGFR*. Мутация *KRAS* обнаруживается в КРР в 35–50% случаев, считается хорошим предиктором резистентности к цетуксимабу и понитумумабу и поэтому определение этой мутации считается обязательным перед назначением этих препаратов [1].

Для реализации противоопухолевого эффекта некоторых МОП необходимо наличие в опухоли не только специфической мишени, но и некоторых других мутированных белков. Например, механизм действия ингибиторов *PARP* (поли-АДФ-рибоза полимеразы) – обусловлен ингибированием репарации одностранных разрывов ДНК, которая происходит с участием *PARP*. В результате возникают двустранные разрывы, которые могут вести к гибели клетки. Однако, двустранные разрывы могут репарироваться путем гомологичной репарации, для которой требуются функциональные гены *BRCA1* и *BRCA2*. Мутации этих генов препятствуют гомологичной репарации, и, следовательно, только при наличии мутированных *BRCA1/2* может проявиться эффект ингибитора *PARP*. Таким образом, для обоснованного назначения ингибитора *PARP* необходимо определение в опухоли

Таблица 2.

**Молекулярные мишени, определение которых необходимо при назначении некоторых МОП [7]**

Молекулярные мишени	Опухоли
ABL1	Хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз
EGFR	Рак легкого
ALK	Рак легкого
ROS1	Рак легкого
BRAF V600	Меланома
ERBB2	Рак молочной железы
KIT	Гастроинтестинальные стромальные опухоли
PDGFRA	Лейкоз, миелодиспластический синдром
PDGERB	Дерматоибросаркома
BRCA1/2	Рак яичников
Мишени, используемые для отрицательной селекции некоторых МОП	
KRAS	Колоректальный рак
NRAS	Колоректальный рак
BRAF	Колоректальный рак

не молекулы-мишени, а другой молекулы (мутированного *BRCA*) [5].

В практической онкологии назначение некоторых МОП не обязательно обуславливается определением до лечения наличия в опухоли конкретного больного соответствующей молекулярной мишени. Например, при лечении почечно-клеточного рака мультитаргетными ингибиторами внутриклеточных протеинкиназ (сунитиниб, сорафениб). Частично, это может быть связано с отсутствием соответствующих, пригодных для применения в рутинной практике, методик определения в опухоли таких молекул. С другой стороны, мишенями для мультитаргетных МОП могут быть несколько разных молекул, причем зачастую остается неизвестным, какая из них ответственна за проявление эффекта МОП. Вероятно, с этим связана ограниченная эффективность таких препаратов при лечении всех больных опухолью определенного типа, поскольку, как правило, необходимая мишень имеется лишь у части, нередко весьма незначительной, популяции больных такой опухолью.

Результаты разных мета-анализов, в которых рассматривались данные десятков рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований эффективности МОП, показывают, что эффективность молекулярно-ориентированной терапии по всем параметрам превосходит эффективность лекарственного лечения, не учитывающего наличие или отсутствие биомаркеров [10].

Эффективность МОП, мишенью для которых являются сигнальные пути, регулирующие пролиферацию и выживаемость клеток, ограничивается высокой пластичностью и приспособляемостью белков сигнальных каскадов, что ведет к супрессии сигналов, ведущих к гибели клеток. Опухолевые клетки обладают способностью развивать резистентность к отдельным МОП путем гиперэкспрессии частично заингибированных сигнальных молекул, мутацией молекул-мишеней, активацией альтернативных сигнальных путей. Комбинация разных МОП может ингибировать альтернативные пути, но высокая пластичность сигнальной системы делает такой подход малоэффективным, к тому же он приводит к повышению токсичности лечения. При анализе результатов 144 исследований, в которых изучались 95 различных двойных комбинаций разных МОП, обнаружено, что в 50% комбинаций удалось использовать дозы препаратов, применяемые в монотерапии; в остальных требовалась значительная редукция доз. Описано несколько примеров успешной комбинации более двух МОП, но чрезвычайно высокая стоимость такого лечения делает его малоперспективным [11, 12].

Серьезным препятствием эффективности молекулярно-ориентированной терапии считается существенная гетерогенность молекулярного профиля разных областей одной и той же опухоли, а также

различие по молекулярной характеристике между первичной опухолью и ее метастазами. Из-за интра-туморальной гетерогенности назначение МОП на основании выявления необходимой мишени в одном участке опухоли или данных ретроспективного анализа первичной опухоли при необходимости лечить метастазы может вести к неэффективности лечения, поскольку остаются неповрежденными другие клоны опухолевых клеток, что ведет к продолжению опухолевого роста. Интра-туморальная гетерогенность, различия в молекулярных изменениях в первичной опухоли и в метастазах, возможно, являются одной из причин неудач клинических испытаний новых МОП (для практического применения одобряется <10% препаратов, начавших I фазу испытаний) [11, 13].

В связи молекулярной гетерогенностью опухолей обсуждается вопрос возможности излечения или получения длительных ремиссий при применении МОП, назначаемых на основании исследования одного участка опухоли. Считается, что это возможно, если драйверная мутация, определяющая опухолевую прогрессию, присутствует во всех опухолевых клетках, и тогда препарат, мишенью для которого является эта мутация, может вызвать выраженную и длительную регрессию опухоли. При этом другие мутации в разных клетках, вызывающие молекулярную гетерогенность, не имеют решающего значения для опухолевого роста. Примером может служить мутация *BCR/ABL* при хроническом миелолейкозе и отличный эффект иматиниба при этом заболевании [11].

Еще одной причиной неэффективности МОП является наличие в опухоли таких мутаций гена-мишени, которые не чувствительны к имеющимся препаратам, направленным на эту мишень, причем нередко такие мутации являются результатом проведенной ранее терапии и делают опухоль резистентной к ранее эффективному препарату. Примером, может служить мутация T790M в гене *EGFR* при НМКРЛ, при которой gefitinib не активен. Для преодоления этого разработан новый ингибитор рецепторной тирозинкиназы – препарат осимертиниб, мишенью для которого являются клетки с мутацией T790M, одобренный для лечения больных НМКРЛ, резистентных к gefitinibu.

Успехи молекулярно-ориентированной терапии и трудности, которые возникают при ее проведении, способствовали формированию гипотезы, согласно которой наличие систематической генетической информации об опухоли индивидуального может улучшить результаты лечения многих больных с разными опухолями. Эта концепция, получившая название «прецизионная терапия», основана на выявлении в опухоли конкретного больного не отдельных определенных мутаций, а всех изменений генома [14]. Считается, что такой подход позволит выбрать для данного пациента препарат, применение которого может с наибольшей вероятностью оказаться эффективным.

Накопление подобных данных может служить также основой для разработки новых препаратов [11, 15].

По аналогии с термином «молекулярно-ориентированная терапия» прецизионную терапию можно определить как «геном-ориентированная терапия».

Востребованность прецизионной терапии обусловлена также все возрастающим числом новых МОП, направленных на новые мишени, количество которых также непрерывно растет. Естественно, это создает определенные, часто существенные, трудности практическим врачам при выборе лекарственного средства, наиболее подходящего для конкретного больного. Предполагалось, что методология прецизионной терапии может способствовать преодолению этих трудностей [16, 17].

О значении, которое придается этой проблеме, может свидетельствовать, в частности, решение Обамы выделить в бюджете 2016 году 215 миллионов долларов на «инновационную прецизионную медицину» [18].

Под прецизионной терапией рака понимают модель принятия решения о назначении лечения на основании данных о биологии опухоли и индивидуальных особенностях пациента, получаемых с помощью современных методов исследования, при этом оптимальным считают сочетание традиционной клинико-патологоанатомической парадигмы с современной молекулярной характеристикой опухолевой ткани. При таком подходе возрастающую важность приобретает обнаружение генов и белков, которые могут быть мишенями для противоопухолевых воздействий, и определение этих мишеней в ткани конкретного больного. Последнее особенно важно не только в связи с все увеличивающимся числом новых МОП, но и с постоянно возрастающей их стоимостью.

Введение прецизионной терапии рака в рутинную лечебную практику предполагает идентификацию профиля всех известных биомаркеров-мишеней для МОП в ткани опухоли индивидуального пациента с помощью методов мультигеномного анализа и использование этих данных для выбора оптимальной тактики лекарственного лечения этого больного.

Естественно, рутинное применение прецизионной терапии зависит от развития методов исследования опухолевой ткани, пригодных для практического использования. Наиболее информативным для этого в настоящее время считают секвенирование ДНК, в первую очередь «секвенирование нового поколения» (next-generation sequencing) (NGS), при котором для исследования могут быть использованы как архивные парафиновые блоки, так и свежие ткани и кровь. Преимуществом технологии NGS считается возможность быстро, точно и одновременно секвенировать много генов [10, 19].

Введение в практику NGS, особенностью которого является выполнение массивного параллельного секвенирования, считают одним из наиболее важ-

ных («революционных») событий последних лет, т.к. этот метод позволяет более глубоко характеризовать опухоль каждого индивидуального больного без увеличения времени исследования и его стоимости, и тем самым расширить показания к применению уже существующих МОП [5, 20].

Считается, что по мере накопления результатов полноэкзомного и полногеномного секвенирования разных опухолей и развития методов анализа больших баз данных появится возможность выявлять незначительные различия по молекулярным маркерам между разными больными.

Секвенирование – это метод определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для формального описания ее первичной структуры, позволяющий определять генетические повреждения (мутации) ДНК.

Уместно напомнить, что согласно мутационной теории канцерогенеза причиной возникновения и развития злокачественных опухолей являются мутации, т.е. изменения в последовательности нуклеотидов ДНК (генные мутации), ведущие к появлению необычных (мутированных белков), которые могут стать драйверами возникновения и развития опухолей. Современные МОП имеют в качестве мишеней такие белки. Методология прецизионной терапии позволяет не только выявлять в индивидуальной опухоли мишени для всех имеющихся в настоящее время МОП, но обнаруживать также новые опухоль-ассоциированные гены, а расшифровка структуры кодируемых ими белков может служить основой для создания новых препаратов, направленных на эти белки-мишени [6].

Методика проведения секвенирования ДНК, которое производится с помощью специальных приборов – секвенаторов – в самых общих чертах подразумевает разбиение молекулы ДНК на маленькие кусочки в несколько сотен пар оснований и включает выделение ДНК, специальную ее обработку (фрагментирование, модификация, амплификация, прочтение). Из таких маленьких кусочков с помощью математических алгоритмов восстанавливается полная последовательность генома (сборка). Установление мутированных генов в исследуемом образце производится путем сравнения с установленными базами данных нормального генома и генома разных опухолей. За последние годы накоплены данные о соматических мутациях в ~ 1 миллионе образцов разных опухолей [21].

Например, в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, проанализировав с помощью NGS опухоли 10945 больных различными опухолями (>300 типов опухолей), создали панель из 410 опухоль-ассоциированных генов и образовали для размещения в Интернете соответствующую базу данных, в которую включили также данные секвенирования ДНК из периферической крови здоровых людей, соответ-

ствующих исследованным больным (cBioPortal for Cancer Genomics) [22].

База раковых генов «Network of Cancer Genes» содержит данные о 2372 генах, которые имеют соматические мутации, которые могут иметь значение для терапии рака. Эти данные собраны из 275 публикаций, в которых проанализирован геном 34905 больных с более 100 типов опухолей [23].

Крупные базы данных «Cancer Genome Atlas» и «International Cancer Genome Consortium» основаны на результатах большого числа полногеномного секвенирования и содержат исчерпывающие данные об изменениях генома при всех типах опухолей. Важной проблемой является установление связи между этими данными и эффективностью МОП. Решение этой проблемы связывают с развитием биоинформатики, которая должна связать результаты геномных и клинических исследований [24].

Таким образом, секвенирование, являющееся основой прецизионной терапии, позволяет получить максимально полный набор данных о структуре генетического материала, позволяет выявить известные, а также никогда не встречавшиеся раньше мутации, детально оценить все индивидуальные генетические вариации в исследуемой опухоли. Важное значение для использования этих данных для создания новых препаратов имеет установление связи тех или иных мутаций с возникновением и развитием опухоли [22].

Секвенирование ДНК показало, что почти все изменения генома, которые стали мишенью для таргетной терапии отдельных опухолей, встречаются и в опухолях других типов, но с существенно меньшей частотой. Например, мутации *BRAF V600*, обнаруженные в меланоме кожи, стали основанием для создания вемурафениба и дабрафениба, с эффектом применяющихся для лечения этой опухоли. Однако *BRAF V600* обнаружен и в немеланомных опухолях, и хотя гораздо реже, чем в меланоме, но общая популяция таких больных может быть достаточной, чтобы оправдать включение таких опухолей (естественно, при доказательстве наличия *BRAF V600*) в список показаний для применения этих препаратов. В нескольких клинических исследованиях показано, что, действительно, ингибиторы *BRAF V600* обладают клинически значимой активностью при НМКРЛ, волосатоклеточном лейкозе, раке щитовидной железы [7, 25].

В конце 2017 года FDA одобрило применение вемурафениба при редком заболевании – злокачественной гистиоцитоме (болезнь Эрдгейма-Честера), которая характеризуется высокой частотой мутации *BRAF V600* (более чем у 50% больных). Это решение основывалось на исследовании VE-BASKET, в котором изучалось применение вемурафениба в лечении онкологических и других заболеваний с наличием мутации *BRAF V600*, выявленной при секвенировании ДНК. Среди 122 пациентов, включенных в исследова-

ние, у 22 была болезнь Эрдгейма-Честера, из них положительный ответ на применение вемурафениба зарегистрирован у 54,5%. Утверждается, что это решение FDA означает, что пациенты, страдающие болезнью Эрдгейма-Честера, впервые получают одобренный FDA метод лечения [7].

В то же время определение в опухоли определенной мутации не обязательно ассоциировано с эффективностью при этой опухоли соответствующего МОП. Так вемурафениб оказался практически неэффективен при КРР с мутацией *BRAF V600E* [7].

Прецизионная терапия предполагает пересмотр принципов организации клинических испытаний новых МОП и при включении больных в исследование ориентироваться не на локализацию и/или гистологический тип опухоли, как принято в современной методологии, а на наличие в опухоли биомаркером-мишеней, необходимых для изучаемого препарата, независимо от характера опухоли. Предполагается, что такой подход позволит быстрее набрать необходимую (нередко редкую) субпопуляцию пациентов, опухоли которых имеют соматическую мутацию, которая по результатам экспериментальных исследований может быть мишенью для изучаемого препарата.

Одной из форм проведения таких исследований, являются пакетные (корзинные, basket) исследования, в которых, вместо набора участников, исходя из нозологической формы опухолей, в исследование включаются пациенты с любыми типами опухолей, ориентируясь на единственный критерий – наличие молекулярной мишени, на которую направлен изучаемый препарат. Преимуществами такого подхода к клиническим испытаниям считают возможность выявления в одном исследовании эффективности препарата при разных типах опухолей, в том числе редких, для которых клинические испытания малоосуществимы [27, 28].

В пакетном исследовании, в котором исследовался олапариб (ингибитор поли-АДФ-рибоза полимеразы) (PARP) при разных опухолях с мутацией *BRCA1/2*, обнаружена эффективность препарата при раке яичников, предстательной железы, поджелудочной железы, имеющих мутацию *BRCA1/2*. По результатам исследования FDA в 2014 и 2017 годах одобрило применение олапариба при раке яичников с герминальной или соматической мутацией *BRCA* [7, 28].

12 января 2018 года FDA одобрило олапариб в лечении больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ, получавших ранее химиотерапию в неoadъювантном, адъювантном режимах или по поводу метастатического процесса. Олапариб является первым МОП, одобренным FDA в лечении данной группы пациенток. Подчеркивается, что терапия олапарибом возможна лишь после получения результатов специального диагностического теста для определения мутации *BRCA*, одобренного FDA (BRAC Analysis Cdx) [30].

Предполагается, что введение прецизионной терапии в рутинную практику позволит, при обнаружении в опухоли пациента специфической мутации-мишени, использовать у этого больного соответствующие МОП, хотя опухоль этого больного не входит в официальный перечень показаний к их применению [5, 7].

Существенным препятствием на пути использования методов прецизионной терапии является сложность обработки и интерпретации огромной панели данных, получаемых при секвенировании генома индивидуального пациента и необходимых для выбора терапии этого больного. Подсчитано, что секвенирование одного генома дает примерно 10 Гб информации, при этом потенциально полезная информация содержит ~ 1 Гб [18]. Поэтому определение одной или нескольких известных молекулярных мишеней с помощью стандартных методов (иммуногистохимия, FISH, ПЦР и др.) имеет пока большее практическое значение [15].

Предполагается также, что молекулярное тестирование опухолей в недалеком будущем может привести к новой классификации опухолей, основанной не на типе опухоли, а на наличии определенных мутаций и/или их комбинаций. Результаты такого тестирования станут интегральным компонентом электронной истории болезни каждого больного наряду с результатами существующих рутинных клинико-гистологических и лабораторных исследований. Не исключается проведение повторного молекулярного тестирования, поскольку лечение может приводить к возникновению новых мутаций, определяющих резистентность к проводимому лечению и указывающих на необходимость изменить лечение [7, 16, 31].

Следует заметить, что расширение исследований с применением секвенирования генома приводит к идентификации все возрастающего числа соматических мутаций в потенциально активных генах, большинство которых пока не имеет подтверждения биологической или клинической значимости. Из выявленных к настоящему времени более 400 различных генных нарушений в разных опухолях только для немногим более двух десятков установлена важная роль в опухолевой прогрессии [15]. Кроме того, исследованные образцы опухолей часто получают после ранее проведенной терапии, и некоторые из выявленных мутаций могут быть результатом действия ранее примененных препаратов. Например, мутации в гене *ESR1* (ген кодирующий рецептор эстрогенов) у больных с рецептор-положительным раком молочной железы, у которых образцы опухоли были получены при прогрессировании после анти-эстрогеновой терапии [7].

Для эффективного использования прецизионной терапии в клинической практике необходимо решить еще немало проблем. Среди них проблема интерпретации с терапевтических позиций случаев с многими активирующими мутациями; учет влияния на взаи-

модействие препарата с мишенью микроокружения опухоли, которое может активировать обходные сигнальные пути и тем самым нивелировать действие препарата; как учитывать одновременное наличие разных мутаций при комбинированной терапии и пр. Немаловажное значение имеет стоимость проведения такого исследования и длительность времени его проведения. Следует, однако, отметить, что эти показатели неуклонно улучшаются. Стоимость анализа снизилась с десятков тысяч долларов до одной тысячи, время проведения анализа уменьшилось с 100 дней в 2013 году до нескольких недель и даже дней в последние годы [4, 15, 19].

Секвенирование ДНК все чаще используют при проведении клинических испытаний, однако практическая польза от внедрения этой методики в стратегию рутинного лечения остается предметом серьезных дискуссий. Однозначных доказательств существенно более высокой эффективности терапии, назначенной по результатам секвенирования генома, по сравнению со стандартными подходами к выбору препаратов, еще не получено [19].

В нескольких контролируемых нерандомизированных исследованиях показано, что лечение с помощью препаратов, отобранных на основании исследования молекулярного профиля опухоли с помощью NGS, приводит к более высоким результатам (по частоте объективного эффекта, выживаемости до прогрессирования, общей выживаемости) по сравнению с лечением в контрольной группе, где для отбора препарата использовались стандартные критерии [10, 19].

В проспективном клиническом исследовании MOSCATO 01, в которое включили 199 ранее интенсивно леченных больных различными опухолями, применяли препараты, отобранные по результатам исследования молекулярного профиля свежезамороженных образцов опухолей этих больных, полученных при биопсии метастазов. Объективный эффект отмечен у 11% больных, медиана выживаемости составила 11,9 мес. Авторы сочли полученные результаты свидетельствующими об эффективности выбранного подхода, т.к. длительность жизни до прогрессирования у этих больных более чем в 1,3 раза превосходила этот показатель у этих же больных при предшествующих линиях стандартного лечения, что, по мнению авторов, является показателем эффективности лечения [32].

В клиническом исследовании IMPACT/COMPACT проспективно определили по архивным парафиновым блокам молекулярный профиль опухолей 1640 больных различными опухолями – потенциальных кандидатов на включение в различные клинические исследования. Впоследствии в клинических исследованиях приняли участие 245 пациентов, из них 84(35%) получали препараты, выбранные на основании характера молекулярных изменений в их опухолях, у остальных молекулярный профиль при

выборе лечения не учитывался. Объективный эффект чаще регистрировался в первой группе (19% и 9%,  $p=0,026$ ), однако общая выживаемость практически не различалась (16 и 13 мес.,  $p=0,1$ ) [33].

В единственном опубликованном рандомизированном исследовании преимуществ использования принципов прецизионной терапии не обнаружили. В этом исследовании сравнили эффективность лечения стандартными таргетными препаратами, назначенного либо по результатам определения молекулярного профиля опухоли независимо от типа опухоли, либо по стандартным показаниям для каждого типа опухоли (по выбору лечащего врача). В исследование было включено 194 ранее леченых больных разными распространенными опухолями. Эффективность лечения в сравниваемых группах была практически одинаковой – объективный эффект отмечен в 4,1% в экспериментальной группе и 3,4% в контрольной, время до прогрессирования – 2,3 и 2,0 мес. соответственно [34].

Широко обсуждается вопрос готовности клиницистов уже сейчас в обычной практике следовать рекомендациям по выбору препаратов для лечения конкретных пациентов, сделанным на основании результатов секвенирования генома.

A. Schram с соавт. сообщили, что по результатам опроса 146 врачей, которые лечили (в рамках разных клинических исследований) 1932 больных различными опухолями, результаты секвенирования ДНК опухолей привели к изменению планируемого лечения в 21% случаев [35].

J. Laes с соавт. исследовали молекулярный профиль (с помощью NGS, в ряде случаев в сочетании с иммуногистохимией) образцов опухолей 1057 ранее леченых больных различными опухолями III–IV стадии, полученных из 30 стран четырех континентов. Результаты исследования каждого больного с рекомендациями по оптимальному лечению были переданы лечащим врачам-онкологам. Последующий опрос 225 врачей показал, что последовали этим рекомендациям 60,4% врачей, причем в 52,3% случаев это были препараты, одобренные FDA для лечения данной опухоли, в 43% одобренные по другим показаниям. Среди врачей, следовавших полученным рекомендациям, 93,4% ориентировались на результаты исследования опухоли сочетанием NGS и иммуногистохимии. Основными

причинами отказа от полученных рекомендаций (99% опрошенных врачей) назывались отсутствие в стране рекомендуемых препаратов и слишком высокая их стоимость. Среди тех врачей, которые не следовали этим рекомендациям, 72,7% использовали одобренные препараты, 27,3% применяли препараты, имевшие другие показания [36].

Данные, получаемые при секвенировании ДНК разных опухолей, могут служить основой для создания новых МОП. При выявлении часто встречающейся мутации и доказательства ее значимости для опухолевой прогрессии, можно создать, синтетически или биотехнологически, препарат, взаимодействующий с соответствующим мутированным белком и блокирующим его действие. В табл. 3 приведены некоторые мишени, установленные таким образом, и МОП, созданные для воздействия на эти мишени, уже одобренные для применения или проходящие клинические испытания.

Считается, что, несмотря на возрастающий объем информации о геномных молекулярных изменениях при опухолевом росте, только небольшое число больных пока могут получить лечение, ориентированное на результаты геномных тестов [13]. Частично это объясняется сложностью проведения контролируемых рандомизированных исследований по оценке эффективности использования результатов геномного секвенирования для выбора лечения и трудностями получения архивных образцов опухолевой ткани надлежащего качества [15]. Для внедрения секвенирования генома в рутинную терапевтическую практику необходимо получить ответ на многие вопросы. Например, какие из многочисленных генетических характеристик, получаемых при секвенировании генома индивидуального больного, и в каком объеме необходимы и достаточны для обоснованного выбора терапии. Важным и постоянно обсуждаемым вопросом остается возможность покрытия расходов на секвенирование генома и лечение в соответствии с его результатами за счет страховой медицины, особенно в случаях, когда рекомендуются препараты, не одобренные регуляторными органами для лечения данного типа опухоли [7, 19]. Отмечается, что чрезвычайно высокая стоимость такого лечения может быть серьезным

Таблица 3.

**Мишени для создания новых МОП, выбранные на основании секвенирования ДНК**

Мишени	Препараты
FGFR (рецептор фактора роста фибробластов)	Эрдафинитиб
CDK4/6 (циклин зависимые киназы 4 и 6)	Палбоциниб, рибоциклиб, абемациклиб
CD19 и CD3 (антигены поверхностных мембран В-лимфоцитов и Т-клеток)	Блинатумемаб
DLL3 (антигены клеток мелкоклеточного рака легкого)	Зовалпитузумаб тесирин
CCR2 (С-С-рецептор хемокина 2)	CCX 272

стрессом для больного и серьезно ухудшить качество его жизни и результаты лечения [10].

Результатом введения концепции прецизионной терапии опухолей в клиническую практику может быть переход к так называемой опухоль-неспецифической терапии («tumor-type agnostic therapy»), при которой при назначении препарата ориентируются не на анатомическую локализацию или гистологический тип опухоли, а на наличие в ней специфического для препарата и общего для разных опухолей биомаркера, выявленного в результате геномного исследования опухоли индивидуального больного. Иными словами, в рамках этой концепции предполагается, что в показаниях к применению препарата будет указываться не тип опухоли (например, НМКРЛ), а наличие определенного биомаркера, что позволяет применять препарат при любой опухоли, если в ней выявлена экспрессия этого маркера [37].

В прошедшем году эта новая концепция лекарственной терапии рака получила реальное воплощение в одобрении FDA новых показаний для уже одобренных ранее препаратов.

Иммунотерапевтический препарат пембролизумаб, первоначально разрешенный для лечения больных меланомой и НМКРЛ, был ускоренно одобрен FDA для лечения любых опухолей, в которых обнаруживается высокий уровень микросателлитной нестабильности (МСН) или дефект в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repair) (MMR), ответственной за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образовавшихся в результате ошибок в процессе репликации ДНК [37]. Работа этой системы регулируется экспрессией 6 генов (*MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*), мутации которых приводят к дефекту MMR (dMMR), появлению большого числа мутаций и синтезу нефункциональных белков. Для поломок в системе репарации характерно накопление в ДНК в больших количествах микросателлитов, представляющих собой короткие последовательности нуклеотидов из 1–5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз.

Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается в десятки-сотни раз. Для опухолей с высокой МСН характерны лимфоидная инфильтрация, большое число соматических мутаций и повышенное образование неоантигенов, которые могут служить мишенями для иммунной системы и усилению иммунного ответа [9].

Классическим методом определения МСН является ПЦР, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК, и путем сравнения их длины между опухолевыми и нормальными клетками определяется уровень нестабильности генома. Для диагностики dMMR используется иммуногистохимическое исследование, когда в опухоли изучается экспрессия белков *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6*. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается

дефицит MMR. В последние годы появилась возможность определять МСН и dMMR с помощью NGS.

При исследовании с помощью NGS 12019 опухолей 32 типов dMMR обнаружен в опухолях 24 типов, при этом частота dMMR >2% регистрировалась в 11 типах опухолей (рак эндометрия, шейки матки, желудка, тонкой кишки, предстательной и щитовидной железы, желчного протока, печени, КРР, саркома матки, нейроэндокринные опухоли). Отмечено, что в этих опухолях dMMR вдвое чаще наблюдался в опухолях I–III стадии по сравнению с опухолями IV стадии. Подсчитано, что в США ежегодно опухоли с dMMR диагностируются у 60000 пациентов. Считают, что у этих больных с эффектом можно применять ингибиторы контрольных точек, в том числе в случаях рефрактерных к другой терапии [38].

Роль высокой МСН в эффективности пембролизумаба была обнаружена случайно. При клиническом испытании пембролизумаба из 19 больных КРР эффект был зарегистрирован только у одного пациента – полная регрессия длительностью более 3 лет. При ретроспективном исследовании генома этой опухоли было обнаружено, что в ней имеется высокий уровень МСН, обусловленный dMMR.

Была высказана гипотеза, что поскольку dMMR приводит к возрастанию соматических мутаций, в опухоли появляется большое число опухолевых неоантигенов, являющихся мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов, что должно вести к индуцированию иммунного противоопухолевого ответа. Однако, в опухолях с высокой МСН имеется гиперэкспрессия PD-1 и PD-L1, препятствующая этому. Поэтому блокада контрольных иммунных точек должна усиливать эффективность иммунного ответа на опухоль [4, 9].

Эта гипотеза была подтверждена в сравнительном клиническом исследовании, в котором зарегистрирована высокая эффективность пембролизумама у больных КРР с dMMR при почти полной неэффективности при сохраненной MMR. При полноэкзомном секвенировании ДНК в опухолях с dMMR обнаружено 1782 мутаций, в опухолях с сохраненной MMR – 73 [4].

D. Le с соавт. применили пембролизумаб у 86 ранее леченых больных 12 типами опухолей с dMMR. Объективный эффект зарегистрирован в 46% случаев, в том числе полная регрессия в 21% с медианой 2-летней выживаемости 53%, при этом эффективность препарата была практически одинаковой при опухолях всех типов [38].

В нескольких клинических исследованиях KET-NOTE, включивших суммарно 415 ранее леченых больных с 15 типами разных распространенных опухолей у 149 иммунохимически или с помощью ПЦР зарегистрирована высокая МСН или dMMR. Применение пембролизумаба у этих больных привело к полной или частичной регрессии у 39,6% больных (полная регрессия у 7,4%). В 78% случаев ремиссии продолжались более 6 месяцев. В этих исследованиях также показано, что частота объективного эффекта

была практически одинаковой при опухолях разных типов [9, 37].

Результаты этих исследований послужили основанием для одобрения применения пембролизумаба при любых солидных опухолях (как у взрослых, так и у детей) с высокой МСН или dMMR. Впервые в истории показанием к применению препарата стала не опухоль определенной локализации, а наличие биомаркера. Более того, это первый случай, когда препарат одобрялся для применения без данных рандомизированных клинических исследований, в том числе у детей [19, 37, 39].

Несколько позже было одобрено применение другого иммунотерапевтического препарата ниволумаба для лечения КРР при регистрации в опухоли этих маркеров. Применение ниволумаба у больных КРР с высокой МСН или dMMR и прогрессированием после ранее проведенной химиотерапии с использованием фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана оказалось эффективным в 28% случаев. Результаты этого исследования позволили FDA разрешить применение ниволумаба при прогрессировании КРР при обнаружении в опухолях этих маркеров [37].

Результаты разных исследований дали основания рассматривать МСН и dMMR как достоверные предикторы эффективности ингибиторов контрольных точек [4]. Считается, что использование концепции tumor type-agnostic therapy даст возможность проведения эффективного лечения у больных с редкими опухолями.

Следует, однако, отметить, что частота dMMR весьма варьирует в опухолях разного типа. МСН более чем в 10% случаев обнаруживается в раке щитовидной железы, раке эндометрия, раке желудка, КРР, гепатоцеллюлярном раке, меланоме. В остальных опухолях МСН встречается гораздо реже (например, в почечно-клеточном раке и раке головы-шеи в 2-3%, в РМЖ, в раке легкого еще реже). Имеются данные, что в ткани метастазов уровень МСН и dMMR меньше, чем в первичной опухоли [4, 9].

Концепция tumor type-agnostic начала применяться не только для изменения показаний к уже существующим препаратам, но и при клиническом изучении новых таргетных препаратов. Примером может служить препарат ларотректиниб (larotrectinib, LOXO-1), имеющий мишенью сливной белок (NTRK), образующийся при слиянии гена киназы тропомиозинового рецептора (*Trk*) с другими генами (*ETV6*, *LMNA*, *TPM3*). Установлено, что этот белок индуцирует клеточную пролиферацию, активируя сигнальные пути. Подобное генетическое нарушение развивается в 0,5–1% наиболее распространенных злокачественных новообразований, однако характерно для некоторых редких онкопатологий: рака слюнной железы, детской фибросаркомы, ювенильного рака молочной железы [39].

Интерес к препарату появился после сообщения о результатах применения ларотректиниба у 41-лет-

ней больной с метастазами мягкотканной саркомы в легкие. Пероральный прием ларотректиниба привел к быстрой полной регрессии опухоли (уменьшение размеров опухоли зарегистрировано после 1-го цикла приема препарата, полная регрессия после 4-го).

На конгрессе ASCO в 2017 году сообщили о первых результатах клинического изучения ларотректиниба у больных разными опухолями, у которых наличие сливного белка NTRK было доказано разными методами. В исследование было включено 55 больных (в возрасте 4 месяца – 76 лет) с опухолями 17 типов. Объективный эффект отмечен в 76% случаев в 12 типах опухолей [7, 37, 38]. В октябре 2018 года FDA одобрило применение препарата при любых опухолях при наличии в опухоли сливного гена *Trk/ETV6*, *LMNA*, *TPM3* или сливного белка NTRK.

Еще одним примером могут служить исследования, в которых изучалась эффективность ингибиторов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) при разных опухолях, имеющих сливной FGFR2/3 белок. Зарегистрирован положительный эффект при разных опухолях – холангиоцеллюлярном раке, раке мочевого пузыря и глиомах [7].

Считается, что в идеале развитие прецизионной терапии в будущем позволит врачу обращаться в Интернет для ответа на вопрос об оптимальном лечении его пациента, подобно тому как сейчас получают ответы на разные вопросы, обращаясь к Google, Amazon и т.п. [18]. Тем не менее, следует заметить, что существует и активно обсуждается точка зрения, согласно которой персонализированная терапия рака, основанная на результатах секвенирования ДНК опухоли, может привести к значимому продлению выживаемости больных раком и улучшения качества их жизни лишь в хорошо организованных клинических исследованиях, но не в рутинной клинической практике.

Что можно ожидать от внедрения прецизионной терапии (секвенирования ДНК опухоли) в клиническую практику:

- повышение эффективности лечения;
- признание правомочным применение МОП вне официальных (одобренных регуляторными органами) показаний при обнаружении в опухоли большого соответствующей молекулы-мишени;
- расширение официальных показаний к применению уже существующих МОП;
- иное формирование показаний к применению новых препаратов (любая опухоль с определенной молекулярной мишенью);
- выявление новых мишеней, разработка новых МОП, ускорение клинических испытаний;
- изменение классификации опухолей;
- изменение историй болезни;
- возрастание стоимости лечения.

Оправдаются ли эти ожидания, в какой степени и когда – покажет будущее, возможно не очень отдаленное.

## Список литературы

1. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. Москва: Практическая медицина. – 2015. – 333 с.
2. Belli C., Trapani D., Viale G., D'Amico P., Duso B.A., Vigna D., Orsi E., Curigliano S. Targeting the microenvironment in solid tumors. // *Cancer Treat. Rev.* – 2018. – Vol. 65, № 4. – P. 22–32.
3. Finotello F., Eduati F. Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immunology. // *Front. Oncol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 430.
4. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Escherman R. Microsatellite instability as biomarker for PD-1 blockade. // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 813–820.
5. Dielzel M., Jobens R.K., Laffet M.V., Hummel M., Biaker H., Pfitzner B.M., Lehmann A., Denkert C., Darb-Esfabani S., Lenze D., Heppner F.L., Koch A., Sers C., Klauschen F., Anagnostopoulos I. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focusing on clinical relevance. // *Cancer Gene Ther.* // 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 417–430.
6. Dong L., Wang W., Li A., Kansaal R., Chen Y., Chen H., Li X. Clinical next-generation sequencing for precision medicine in cancer. // *Curr. Genomics* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 253–263.
7. Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing genomic-driven oncology. // *Cell.* – 2017. – Vol. 168, № 2. – P. 584–599.
8. Oliveir D.M., Mirante T., Mignogna C., Serima M., Migliozzi S., Rocco G., Franco R., Corcione F., Viglietto G., Malenga D., Rizzuto A. Simultaneous identification of clinically relevant single nucleotide variants, copy number alterations and gene fusion in solid tumors by targeted next-generation sequencing. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 32. – P. 22749–22768.
9. Lemery S., Keegan P., Pazdur R. Feist FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 15. – P. 1409–1412.
10. Gong J., Pan K., Fakin M., Pal S., Salgia R. Value-based genomics. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 21. – P. 15792–15815.
11. Tannock I.F., Hickman J.A. Limits to personalized cancer medicine. // *NEJM.* – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1289–1294.
12. Liu S., Nikajam M., Kurzrock R. Dosing de novo combinations of two target drugs: forwards a customized precision medicine approach to advanced cancer. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 11310–11320.
13. Morris L.G., Chandramohan R., West L., Zehir A., Chakravarty D., Pfister G., Wong R.J., Lee N.Y., Sherman E., Baxi S.S., Ganly I., Singh B., Shab J.P. The molecular landscape of recurrent and metastatic head and neck cancers. // *JAMA Oncol. PMC.* – 2018. – 21 January. – Author manuscript.
14. Letai A. Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics. // *Nat. Med.* – 2017. – Vol. 23, № 9. – P. 1028–1035.
15. Remon J., Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. // *ESMO Open.* – 2018. – Vol. 3. – e000446.
16. Garraway L.A. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 15. – P. 1806–1814.
17. Turner B.D., Moisini I., Hicks D.G. Molecular pathology and pre-analytic variables: impact on clinical practice from a breast pathology perspective. // *Current Pathology Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 125–134.
18. Beigh M.N. Next-generation sequencing: the translational medicine approach from «bench to bedside to population». // *Medicines (Basel).* – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 14.
19. Morash M., Mitchel H., Beltran H., Elemento O., Pathak J. The role of next-generation sequencing in precision medicine: a review of outcomes in oncology. // *J. Pers. Med.* – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 30.
20. Wakai T., Praseon P., Hirose Y., Shimada Y., Ichikawa Y., Nagabashi M. Next-generation sequencing-based sequencing: toward precision medicine in solid tumors. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2018 Dec 4.
21. Horak P., Frohling S., Glimm H. Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. // *ESMO Open.* – 2016. – Vol. 1, № 5. – e000094.
22. Zehir A., Behaved R., Shab P.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasan P., Gao J., Chakravarty D., Devein S.M., Helmann M.D., Barron D.A. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from perspective clinical sequencing of 10000 patients. // *Nat. Med.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 703–713.
23. Rapana D., Nulsen J., Dressler L., Bortolomeazzi M., Venkata S., Tournan A., Yakovieva A., Palmieri T., Ciccarelli F. The network of cancer genes (NCG): a comprehensive catalog of known and candidate cancer genes from cancer sequencing screens. // *Genome Biol.* – 2019. – Vol. 20, № 1.
24. Nagabashi M., Shimada Y.M., Ichikawa H., Kamevama H., Takabe K., Okuda S., Wakai T. Next-generation sequencing based gene panel test for the management of solid tumors. // *Cancer Sci.* – 2019. – Vol. 110, № 1. – P. 6–15.
25. Chang M.T., Astana S., Gao S.P., Lee B.H., Chapman J.S., Kandoth C., Gao J., Spcci H., Solit D.B., Olsben A.B. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. // *Nat. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 155–163.
26. Galot R., Le Tournean C., Guigay J., Licita L., Timbofer I., Kono A., Caballero C., Fortpied C., Bogaeris J., Govaert A.C. Personalized biomarker-based treatment strategy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC position and approach. // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29, № 12. – P. 2313–2327.
27. Sin L.L., Conley B.A., Vcemer S., Lo Russo P.M. Next-generation sequencing to guide clinical trials. // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, № 20. – P. 4536–4544.

28. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzer R.K., Auden M.W., Friedlander M., Balmana J., Mitdill G., Fried G., Stemma S.M., Hubert G., Rosengarten A. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 244–250.
29. Griguolo G., Dieci N.Y., Guarneri Y., Conte P. Olaparib for the treatment of breast cancer. // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 519–530.
30. Jonson T.M. Perspective on precision medicine in oncology. // *Pharmacotherapy.* – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 988–989.
31. Massard C., Michiels S., Ferte C., Le Deley M.C., Laroix L., Hollebeque A., Verlingue L., Leana E., Rosellin S., Amazi S., Ngo-Camus M., Bableda R. 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. 585–505.
32. Stockley T.I., Oza A.M., Berman H.K., Leigbe N.B., Knox J.J., Shepherd F.A., Chen E.X., Krzyzanowska M.K., Dbani N., Joshua A.M., Tsao M.S., Serra S., Clarke B. Molecular profiling of advanced solid tumors and patients outcomes with genotype-matched clinical trials: the princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial. // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8, № 109.
33. Le Tournean C., Delord J.P., Goncales A., Gavaille C., Dubot C., Isambert N. Molecular targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicenter, open-label pro-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1324–1334.
34. Schram A.M., Reales D., Gallo J., Cambria R., Durany R., Feldman D., Sherman E., Rosenberg J., D'Andrea G., Baxi S., Janjigran Y., Tap W., Dickler M. Oncologist use and perception of large panel next-generation tumor sequencing. // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 2298–2304.
35. Laes J.F., Aftimos P., Barthelemy P., Bellmunt J., Berchem G., Camps C., Finzel A., Carcia-Gocillas J., Hervonen P., Wabid I., Joensuu T. The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 29. – P. 20282–20293.
36. Li Y., Zhang W. Precision medicine becomes really tumor-type-agnostic therapy. // *Cancer Communications.* – 2018. – Vol. 38, № 6.
37. Le D.T., Durban J.N., Smith K.N., Wang H., Barlett B., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azaf N.S., Rucki A.A. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. // *Science.* – 2017. – Vol. 357. – P. 409–413.
38. Garber K. In a major shift, cancer drugs go «tissue-agnostic». // *Science.* – 2017. – Vol. 356, № 6343. – P. 1111–1112.
39. Berger S., Nartens U.M., Bochum S. Larotrectinib (LOXO-101). // *Rec. Res. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 211. – P. 141–151.

## References

1. Korman D.B. Targets and mechanisms of anticancer drugs. Moscow, Practical Medicine. – 2014; 333. (In Russ)
2. Belli C., Trapani D., Viale G., D'Amico P., Duso B.A., Vigna D., Orsi E., Curigliano S. Targeting the microenvironment in solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 65(4): 22–32. doi: 10.1016/ctrv.2018.02.004.
3. Finotello F., Eduati F. Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immunology. *Front. Oncol.* 2018; 8: 430. doi: 10.3389/fonc.2018.00430.
4. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Escherman R. Microsatellite instability as biomarker for PD-1 blockade. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(4): 813–820. doi: 10.1156/1078-0432.ccr-15-1678.
5. Dietel M., Johens R.K., Laffet M.V., Hummel M., Biaker H., Pfitzner B.M., Lehmann A., Denkert C., Darb-Esfabani S., Lenze D., Heppner F.L., Koch A., Sers C., Klauschen F., Anagnostopoulos I. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focusing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther.* 2015; 22(9): 417–430. doi: 10.1038/cgt.2015.39.
6. Dong L., Wang W., Li A., Kansa R., Chen Y., Chen H., Li X. Clinical next-generation sequencing for precision medicine in cancer. *Curr. Genomics.* 2015; 16(4): 253–263. doi: 10.2174/1389202915666150511205313.
7. Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing genomic-driven oncology. *Cell.* 2017; 168(2): 584–599. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.015.
8. Oliveir D.M., Mirante T., Mignogna C., Serima M., Migliozzi S., Rocco G., Franco R., Corcione F., Viglietto G., Malenga D., Rizzuto A. Simultaneous identification of clinically relevant single nucleotide variants, copy number alterations and gene fusion in solid tumors by targeted next-generation sequencing. *Oncotarget.* 2018; 9(32): 22749–22768. doi: 10.18632/oncotarget.25229.
9. Lemery S., Keegan P., Pazdur R. Feist FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(15): 1409–1412. doi: 10.1056/NEJMp1709960.
10. Gong J., Pan K., Fakin M., Pal S., Salgia R. Value-based genomics. *Oncotarget.* 2018; 9(21): 15792–15815. doi: 10.18632/oncotarget.24353.
11. Tannock I.F., Hickman J.A. Limits to personalized cancer medicine. *NEJM.* 2016; 375(13): 1289–1294.
12. Liu S., Nikajam M., Kurzrock R. Dosing de novo combinations of two target drugs: forwards a customized precision medicine approach to advanced cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(10): 11310–11320.
13. Morris L.G., Chandramohan R., West L., Zehir A., Chakravarty D., Pfister G., Wong R.J., Lee N.Y., Sherman E., Baxi S.S., Ganly I., Singh B., Shah J.P. The molecular landscape of recurrent and metastatic head and neck cancers. *JAMA Oncol.PMC.* 2018 Jan 21. Author manuscript.

14. *Letai A.* Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics. *Nat. Med.* 2017; 23(9): 1028-1035. doi: 10.1038/nm.4389.
15. *Remon J., Dienstmann R.* Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open.* 2018; 3: e000446. doi: 10.1136/esmoopen.2018-000446.
16. *Garraway L.A.* Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(15): 1806-1814.
17. *Turner B.D., Moisini I., Hicks D.G.* Molecular pathology and pre-analytic variables: impact on clinical practice from a breast pathology perspective. *Current Pathology Rep.* 2018; 6(2): 125-134.
18. *Beigh M.N.* Next-generation sequencing: the translational medicine approach from «bench to bedside to population». *Medicines (Basel).* 2016; 3(2): 14. doi: 10.3390/medicines3020014.
19. *Morash M., Mitchel H., Beltran H., Elemento O., Pathak J.* The role of next-generation sequencing in precision medicine: a review of outcomes in oncology. *J. Pers. Med.* 2018; 8(8): 30. doi: 10.3390/jpm.8030030.
20. *Wakai T., Praseon P., Hirose Y., Shimada Y., Ichikawa Y., Nagabashi M.* Next-generation sequencing-based sequencing: toward precision medicine in solid tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018 Dec 4. doi: 10.1007/s10147-018-1375-3.
21. *Horak P., Frobling S., Glimm H.* Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. *ESMO Open.* 2016; 1(5): e000094.
22. *Zehir A., Bebayed R., Shab P.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasen P., Gao J., Chakravarty D., Devein S.M., Helmann M.D., Barron D.A.* Mutational landscape of metastatic cancer revealed from perspective clinical sequencing of 10000 patients. *Nat. Med.* 2017; 23(6): 703-713. doi: 10.1038/nm.4333.
23. *Rapana D., Nulsen J., Dressler L., Bortolomeazzi M., Venkata S., Tourna A., Yakovieva A., Palmieri T., Ciccarelli F.* The network of cancer genes (NCG): a comprehensive catalog of known and candidate cancer genes from cancer sequencing screens. *Genome Biol.* 2019; 20(1). doi: 10.1186/s13059-018-1612-0.
24. *Nagabashi M., Shimada Y.M., Ichikawa H., Kamevama H., Takabe K., Okuda S., Wakai T.* Next-generation sequencing based gene panel test for the management of solid tumors. *Cancer Sci.* 2019; 110(1): 6-15. doi: 10.1111/cas.13837.
25. *Chang M.T., Astana S., Gao S.P., Lee B.H., Chapman J.S., Kandoth C., Gao J., Spcci H., Solit D.B., Olsben A.B.* Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34(2): 155-163. doi: 10.1038/nbt.339.
26. *Galot R., Le Tournean C., Guigay J., Licita L., Tinbofer I., Kono A., Caballero C., Fortpied C., Bogaeris J., Govaert A.C.* Personalized biomarker-based treatment strategy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC position and approach. *Ann. Oncol.* 2018; 29(12): 2313-2327. doi: 10.1093/annonc/mdy452.
27. *Sin L.L., Conley B.A., Bcemer S., Lo Russo P.M.* Next-generation sequencing to guide clinical trials. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21(20): 4536-4544. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3215.
28. *Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzer R.K., Auden M.W., Friedlander M., Balmana J., Mitdill G., Fried G., Stemma S.M., Hubert G., Rosengarten A.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(3): 244-250. doi: 10.1200/jco.2014.56.2728.
29. *Griguolo G., Dieci N.Y., Guarneri Y., Conte P.* Olaparib for the treatment of breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2018; 18(6): 519-530. doi: 10.1080/14737140.2018.1958613.
30. *Jonson T.M.* Perspective on precision medicine in oncology. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(9): 988-989. doi: 10.1002/phar.1975.
31. *Massard C., Michiels S., Ferte C., Le Deley M.C., Laroix L., Hollebeoque A., Verlingue L., Leana E., Rosellin S., Amazi S., Ngo-Camus M., Bahleda R.* High-throughput genomics and clinical outcome in hard- to treat- advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov.* 2017; 7(6): 585-505. doi: 10.1158/2159-2290.CD16-1396.
32. *Stockley T.I., Oza A.M., Berman H.K., Leigbe N.B., Knox J.J., Shephard F.A., Chen E.X., Krzyzanowska M.K., Dbani N., Joshua A.M., Tsao M.S., Serra S., Clarke B.* Molecular profiling of advanced solid tumors and patients outcomes with genotype-matched clinical trials: the princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial. *Genome Med.* 2016; 8(109). doi: 10.1186/s13073-016-0364-2.
33. *Le Tournean C., Delord J.P., Goncales A., Gavoille C., Dubot C., Isambert N.* Molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicenter, open-label pro-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(13): 1324-1334. doi: 10.1016/S1470-2045-(15) 00188-6.
34. *Schram A.M., Reales D., Gallo J., Cambria R., Durany R., Feldman D., Sherman E., Rosenberg J., D'Andrea G., Baxi S., Janjigran Y., Tap W., Dickler M.* Oncologist use and perception of large panel next-generation tumor sequencing. *Ann. Oncol.* 2017; 28(9): 2298-2304. doi: 10.1093/annonc/mdx294.
35. *Laes J.F., Aftimos P., Barthelemy P., Bellmunt J., Berchem G., Camps C., Finzel A., Carcia-Gocillas J., Hervonen P., Wabid I., Joensuu T.* The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. *Oncotarget.* 2018; 9(29): 20282-20293. doi: 10.18632/oncotarget.24757.
36. *Li Y., Zhang W.* Precision medicine becomes realty tumor-type-agnostic therapy. *Cancer Communications.* 2018; 38(6). doi: 10.1186/340880-18-0274-3.
37. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Barlett B., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Lubber B.S., Wong F., Azaf N.S., Rucki A.A.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357: 409-413.
38. *Garber K.* In a maior shift, cancer drugs go «tissue-agnostic». *Science.* 2017; 356(6343): 1111-1112. doi: 10.1126/science.356.6343.1111.
39. *Berger S., Nartens U.M., Bochum S.* Larotrectinib (LOXO-101). *Rec. Res. Cancer Res.* 2018; 211: 141-151.