

*Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ: ДВАДЦАТЬ ЛЕТ УСПЕХОВ И ПОРАЖЕНИЙ

С.А. Тюляндин

TARGETED THERAPY: TWENTY YEARS OF SUCCESS AND FAILURES

С.А. Тюляндин

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии.
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
E-mail: stjulandin@gmail.com.*

S.A. Tyulyandin

*Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kasbirskskoe sbosse, 23.
E-mail: stjulandin@gmail.com.*

В последние двадцать лет благодаря изучению генетических поломок в ДНК опухолевых клеток были обнаружены мутации, в результате которых активировались внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за пролиферацию, инвазию и ангиогенез. Белки, кодируемые мутированным геном, стали мишенями таргетной терапии, которая специфически ингибирует индуцированные мутацией сигнальные пути и демонстрирует беспрецедентный клинический эффект по сравнению с обычной химиотерапией. Пациенты с диссеминированным немелкоклеточным раком легких, меланомой, GIST и т. д., у которых обнаружены генетические изменения, демонстрируют драматический противоопухолевый эффект и более длительную общую выживаемость в сравнении с химиотерапией. Генетическое тестирование ДНК из клеток опухоли или плазмы стали обычной рутинной практикой в клинике. Следует признать, что таргетная терапия носит ограниченный характер вследствие небольшого числа пациентов с наличием активирующей мутации и отсутствием таргетных препаратов для большинства генетических нарушений. У большинства больных на фоне таргетной терапии отмечается развитие резистентности вследствие гетерогенности опухолевых клонов и их эволюции, необходимости назначения комбинаций препаратов для ингибирования нескольких активированных сигнальных путей, что лимитируется серьезной токсичностью. И успех, и неудачи таргетной терапии – это начало большого пути к персонализированной терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: таргетная терапия, онкология, рак, меланома, эволюция опухолей.

During the last twenty years the identification of oncogenic driver mutations has enabled the development of targeted therapies that specifically inhibit mutation-induced pathways and showed unprecedented clinical response compared with conventional chemotherapy. Patients with disseminated non-small cell lung cancer, melanoma, GIST and etc. harboring the genetic alterations are demonstrated a

dramatic tumor response and longer overall survival. Tumor genetic testing or liquid biopsy has become a routine procedure in the clinic. Several factors are limited the efficacy of targeted therapy, including the small proportion of patients with actionable alterations, the complex heterogeneity and rapid evolution of tumors, which call for multitargeted therapeutic approaches that are likely to be highly toxic, and finally limited availability of such targeted agents. Both success and failures of the targeted therapy is a beginning of the long road to precision oncology. Here we review current implementations of targeted therapy in clinical practice and highlight the achievements and limitation of biomarker-driven approach.

Keywords: *targeted therapy, oncology, cancer, melanoma, tumor evolution.*

Введение

Таргетная терапия (или терапия направленного действия) – это терапия лекарственными препаратами, блокирующими молекулы-мишени ответственные за пролиферацию, прогрессию и метастазирование злокачественной опухоли. Основными мишенями служат чаще всего рецепторы (экстрацеллюлярная для моноклональных антител, интрацеллюлярная часть, представленная тирозинкиназой для многочисленных ингибиторов тирозинкиназы), белки-передатчики сигнала в сигнальном пути (BRAF и MEK в сигнальном пути MAPK-RAF-ERK), ферменты (циклинзависимые киназы или PARP). Считалось, что для проведения таргетной терапии нам необходимо определить в опухоли наличие потенциальной мишени и иметь препарат, который целенаправленно блокирует эту мишень. Предполагалось, что, поскольку мишень для таргетного препарата избирательно или преимущественно локализуется в опухолевой ткани, то лечение таргетным препаратом будет оказывать минимальное воздействие на нормальные ткани с минимальной системной токсичностью. Формально, таргетная терапия один из старейших методов лекарственного лечения опухоли, ибо гормонотерапия (например, тамоксифен) является типичным образцом таргетной терапии. Просто никто не называл гормонотерапию таргетной терапией. Химиотерапию никто не причислял к таргетной, несмотря на то, что ее мишенью была молекула ДНК или ферменты (тимидилат синтетаза для антимаетаболитов, или топоизомераза для антрациклинов), поскольку для ее назначения не требовалось определение мишени. Они по определению должны присутствовать в каждой опухолевой клетке. В этой связи, целый ряд препаратов, причисляемых к таргетными, также не требуют для своего назначения определение какой-либо мишени или предсказывающего биомаркера. Например, бевацизумаб, блокирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и нарушающий опухолевый ангиогенез, или мультикиназные ингибиторы сутент или сорафениб при раке почки.

Термин таргетная терапия появился 20 лет назад в конце прошлого столетия, когда в онкогематологии был разработан препарат иматиниб – ингибитор тирозинкиназной активности химерного белка bcr-abl, продукта филадельфийской хромосомы. Белок bcr-abl за счет тирозинкиназной активности стимулирует пролиферацию клеток хронического миелоидного

лейкоза (ХМЛ). Иматиниб блокирует тирозинкиназную активность, что приводит к гибели клеток и выраженной длительному противоопухолевому эффекту и выздоровлению у большинства больных ХМЛ [1]. В отличие от классической таргетной терапии, для которой требуется определение наличия мишени в опухоли, мишень для иматиниба имеется в каждой клетке ХМЛ. Впоследствии оказалось, что иматиниб способен блокировать тирозинкиназную активность рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-kit (Kit, CD117). C-kit экспрессируют клетки гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСТ) и иматиниб приобрел новую индикацию для лечения как метастатических больных, так и в качестве адъювантной терапии.

Развитию таргетной терапии способствовали накопление данных о биологии опухолевого роста, двигательных силах канцерогенеза, которые были обобщены в работе Wainberg and Hananah [2, 3]. В этой работе были перечислены важнейшие свойства опухолевого роста, в основе которых лежат генетические и эпигенетические нарушения работы генома. Одновременно был закончен проект секвенирования человеческого генома, что сделало возможным сравнивать работу генетического аппарата опухолевой и нормальной клетки. Это привело к обнаружению огромного количества генетических нарушений (мутаций, транслокаций, делеций, амплификаций и т. д.), характерных для клеток различных опухолей и которые отвечают за основные их свойства: высокая пролиферативная активность, инвазия, метастазирование, ускользание от супрессорных сигналов и иммунной атаки. Белки, которые кодирует ДНК с наличием генетических и эпигенетических повреждений, являются мишенями для создания таргетных препаратов.

Примером этого служит препарат gefitinib, который блокирует тирозинкиназную активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Соединяясь с фактором роста этот рецептор переходит в активированное состояние, итогом которого является индукция пролиферативного сигнала, посылаемого тирозинкиназной частью рецептора к фактору транскрипции опухолевой ДНК. EGFR находится на мембране каждой эпителиальной клетки, но их количество увеличивается в разы в случае опухолевой трансформации, что приводит к усилению пролиферативной активности. Поэтому EGFR был выбран мишенью,

для ингибирования которой был синтезирован гефитиниб. Продемонстрировав потенциальную противоопухолевую активность на этапе доклиники, гефитиниб был рекомендован для изучения у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), клетки которого экспрессировали EGFR в большом количестве. В рандомизированных исследованиях было проведено сравнение платиновой химио-терапии и комбинации платиновой химиотерапии и гефитиниба у больных метастатическим НМРЛ. Результаты исследования были негативны, ибо добавление гефитиниба не улучшило результаты лечения в сравнении с одной химиотерапией. При этом у отдельных больных, получавших гефитиниб, были зарегистрированы быстрые выраженные противоопухолевые эффекты, никогда ранее не наблюдаемые при НМРЛ. Для того чтобы понять причину столь выразительных эффектов было проведено секвенирование гена, кодирующего рецептор, у ответивших на терапию и у пациентов без клинического эффекта. Оказалось, что у всех больных, ответивших на терапию, выявлялась мутация в гене EGFR, в той части, которая кодирует тирозинкиназу рецептора [4]. Эти мутации (наиболее часто отмечена делеция в 19 кодоне и точечная замена в 21 кодоне) были ответственны за повышенную

активность тирозинкиназы, посылавшей мощный пролиферативный сигнал. Одновременно у больных отмечалась высокая степень сродства с гефитинибом при наличии мутации, и наоборот, при отсутствии мутации выявлена низкая степень сродства с гефитинибом тирозинкиназы рецептора дикого типа и отсутствие клинического эффекта. Проведенные исследования выявили, что активирующие мутации в гене EGFR встречаются у 10–12% больных НМРЛ и их наличие предсказывает высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы, первым представителем которых был гефитиниб.

С тех пор развитие таргетной терапии продемонстрировало огромные успехи. Изучение генома различных опухолей выявило множество генетических и эпигенетических механизмов нарушений, приводящих к активации или, наоборот, к инактивации внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих важнейшие жизнеобеспечивающие функции опухолевой клетки, в том числе и определяющие ее злокачественность. Это в свою очередь позволило выявить перспективные мишени для создания новых противоопухолевых таргетных препаратов и разработать диагностические тесты, предсказывающие их высокую эффективность (табл. 1).

Таблица 1.

Таргетные препараты, применяемые для лечения солидных опухолей и зарегистрированные в Российской Федерации (октябрь 2019 г.)

Препарат	Мишень	Показания
1	2	3
Аксатиниб (Инлита)	KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3	Рак почки
Алектиниб (Алеценза)	ALK	НМРЛ с транслокацией ALK
Афатиниб (Пилотриф)	EGFR (HER1/ ERBB1), HER2 (ERBB2/ neu)	НМРЛ с мутацией гена EGFR (делеция 19 экзона и замена (L858R) в 21 экзоне)
Афлиберцепт (Залтрап)	IGF, VEGFA/ B	Колоректальный рак
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	Рак шейки матки Колоректальный рак Рак яичников Глиобластома НМРЛ Рак почки Рак молочной железы
Вандетаниб (Капрелса)	EGFR (HER1/ ERBB1), RET, VEGFR2	Рак щитовидной железы
Вемурафениб (Зелбораф)	BRAF	Меланома с мутацией BRAF V600
Висмодегид (Эриведж)	PTCH, Smoothed	Базальноклеточный рак кожи
Гефитиниб (Иресса)	EGFR (HER1/ ERBB1)	НМРЛ с мутацией гена EGFR (делеция 19 экзона и замена (L858R) в 21 экзоне)
Дабрафениб (Тафинлар)	BRAF	Меланома с мутациями BRAF V600 НМРЛ с мутацией BRAF V600E

1	2	3
Деносумаб (Эксджива)	RANKL	Гигантоклеточная опухоль кости Гиперкальциемия при злокачественных опухолях
Иматиниб (Гливек)	KIT, PDGFR, ABL	ГИСТ (KIT+) Дерматофибросаркома
Кабозантиниб (Кабометикс)	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	Рак почки
Кобемитиниб (Котеллик)	MEK	Меланома с мутациями BRAF V600E или V600K
Кризотиниб (Ксалкори)	ALK, MET, ROS1	НМРЛ с транслокацией ALK или ROS1
Лапатиниб (Тайверб)	HER2 (ERBB2/ neu), EGFR (HER1/ ERBB1)	Рак молочной железы (HER2+)
Ленватиниб (Ленвима)	VEGFR2	Рак почки Рак щитовидной железы Гепатоцеллюлярный рак
Олапариб (Линпарза)	PARP	Рак яичников с мутацией BRCA Рак молочной железы с мутацией BRCA
Осимертиниб (Тагрисо)	EGFR	НМРЛ с мутацией EGFR T790M
Пазопаниб (Вотриент)	VEGFR, PDGFR, KIT	Рак почки
Пальбоциклиб (Ибранса)	CDK4, CDK6	Рак молочной железы (ЭР+, HER2-)
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR (HER1/ ERBB1)	Колоректальный рак (дикий тип KRAS)
Пертузумаб (Перьета)	HER2 (ERBB2/ neu)	Рак молочной железы (HER2+)
Рамицирумаб (Цирамза)	VEGFR2	Колоректальный рак Рак желудка НМРЛ
Регорафениб (Стиварга)	KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3	Колоректальный рак ГИСТ Гепатоцеллюлярный рак
Рибоциклиб (Кискали)	CDK4, CDK6	Рак молочной железы (ЭР+, HER2-)
Сорафениб (Нексавар)	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	Гепатоцеллюлярный рак Рак почки Рак щитовидной железы
Темзоролимус (Торизел)	mTOR	Рак почки
Траметиниб (Мекинист)	MEK	Меланома с мутацией BRAF V600 НМРЛ с мутацией BRAF V600E
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (ERBB2/ neu)	Рак молочной железы (HER2+)
Трастузумаб эмтанзин (Кадсила)	HER2	Рак молочной железы (HER2)
Церитиниб (Зикадия)	ALK	НМРЛ с транслокацией ALK
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR (HER1/ ERBB1)	Колоректальный рак (KRAS дикий тип) Плоскоклеточный рак головы и шеи
Эверолимус (Афинитор)	mTOR	Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и легких Рак почки Рак молочной железы (ЭР+, HER2-) Ангиолипома почки
Эрлотиниб (Тарцева)	EGFR (HER1/ ERBB1)	НМРЛ с мутацией гена EGFR (делеция 19 экзона и замена (L858R) в 21 экзоне) Рак поджелудочной железы

Успехи

Влияние таргетной терапии на эволюцию лечения онкологических заболеваний можно подразделить на несколько основных значимых пунктов.

**Изменила классификацию опухолей
и дифференцировала методы лечения
в зависимости от наличия
генетических нарушений**

Ранее в классификации онкологических опухолей доминировала патоморфологическая классификация на основании органа или ткани, в которой возник

онкологический процесс, и морфологического строения. Это определяло выбор лекарственного лечения. Активное развитие таргетной терапии изменило наше представление о характере болезни, которую мы лечим. При меланоме, несмотря на одинаковую морфологическую картину, мы делим популяцию больных на два подтипа в зависимости от наличия или отсутствия мутации гена BRAF. При раке легкого мы подразделяли все опухоли на мелкоклеточный рак и немелкоклеточный рак, несмотря на различия в морфологической картине аденокарциномы, плоскоклеточного и крупноклеточного раков. Эта

Таблица 2.

Геномные нарушения при различных солидных опухолях

Мишень	Геномное нарушение	Частота (%)	Таргетные препараты	Объективный ответ (%)
НМРЛ				
EGFR	Активирующая мутация	10–15	Гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб	50–70
ALK	Генная транслокация	2–5	Кризотиниб, церитиниб, алектиниб	50–70
ROS-1	Генная транслокация	1–2	кризотиниб	50–70
HER2	Активирующая мутация	1–2	Афатиниб, трастузумаб	20–40
BRAF	Активирующая мутация (V600E)	1–2	Вемурафениб, дабрафениб	40
MET	Амплификация и точечная мутация	1–5	Кризотиниб, кабозантиниб	30–40
RET	Генная транслокация	1–3	Вандетаниб, сунитиниб, Сорафениб, кабозантиниб	–
NTRK1-3	Генная транслокация	1–3	–	–
FGFR1-3	Амплификация и активирующая мутация	5–20	–	–
Меланома				
BRAF	Активирующая мутация (V600E, V600K)	45–50	Вемурафениб+кобиметиниб, дабрафениб+траметиниб	50–65
Рак молочной железы				
HR	гиперэкспрессия	60	Тамоксифен, летрозол, анастрозол, экземестан, фазлодекс	50
HER2	Амплификация	20	Трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб, трастузумаб эмтанзин	
Рак простаты				
AR	Гиперэкспрессия, амплификация	70	Абиратерон, энзалутамид	50–70
Рак желудка				
HER2	Амплификация	10–15	Трастузумаб	40–50
ГИСТ				
SKIT	Активирующая мутация	80	Иматиниб	50–85
Рак яичников				
BRCA1/2	Инактивирующая мутация	20–30	Олапариб	50–60

классификация определяла наши лечебные подходы. Тактика лечения мелкоклеточного и НМРЛ отличалась в некоторых деталях, в то время как всем больным с морфологическими разновидностями НМРЛ мы проводили одинаковое лечение. В настоящее время мы определяем опухоли (в подавляющем своем большинстве представленные аденокарциномой) с активирующими мутациями, среди которых рутинно диагностируем мутации EGFR, транслокации ALK и ROS1 и готовимся определять амплификацию HER2 и MET, транслокацию RET и NTRK, мутации BRAF и PIK3CA. Столь стремительная детализация еще недавно монолитного опухолевого процесса объясняется различиями в биологических свойствах, что определило индивидуализацию методов их лечения.

Выявление и характеристика генетических, эпигенетических, трансляционных, репарационных характеристик опухолей конкретных локализаций позволили создать молекулярно-генетические классификации многих опухолей, включая рак желудка, яичника, молочной железы, злокачественной глиомы и других [5–8]. Создание такого рода классификаций преследует цель кроме морфологических характеристик дать представление и о биологических свойствах опухоли, что должно позволить в будущем дифференцированно подходить к выбору терапии конкретного больного. К сожалению, сегодня вновь созданные классификации в большинстве случаев имеют теоретическое значение и ограниченно используются в рутинной клинической практике.

Значительно улучшила результаты лечения больных распространенными злокачественными опухолями с активирующими мутациями, многие из которых были резистентны к химиотерапии

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов значительно улучшило результаты лечения больных злокачественными опухолями, многие из которых считались резистентными к существующей химиотерапии и характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом (табл. 2). В качестве примеров приведу некоторые итоги использования таргетных препаратов при лечении больных раком легкого, молочной железы и меланомы.

Рак легкого

Рак легкого с активирующими мутациями EGFR: эволюция ингибиторов тирозинкиназ

При метастатическом НМРЛ в течение многих лет отсутствовал какой-либо прогресс в улучшении результатов лечения. Стандартным считалось назначение дуплетов с обязательным включением платиновых производных и назначения второй линии химиотерапии доцетакселом или пеметрекседом при прогрессировании. Это позволяло достигнуть медианы времени до прогрессирования (ВДП) 4–6 ме-

сяцев и общей продолжительности жизни (ПЖ) 8–10 месяцев [9]. Тестирование больных НМРЛ выявило, что примерно у 8–10% больных в общей европейской популяции имеются активирующая мутация гена EGFR, которая характерна для аденокарциномы и чаще обнаруживается у женщин, некурящих и лиц азиатской расы. Созданные ингибиторы тирозинкиназы EGFR gefitinib и erlotinib в многочисленных исследованиях продемонстрировали достоверное улучшение результатов лечения (удлинение медианы ВДП до 8–12 месяцев и общей ПЖ до 24–30 месяцев) по сравнению с химиотерапией [10]. Поэтому оба ингибитора были рекомендованы в качестве первой линии системной терапии, а больные, которые не получали препараты в первой линии, должны получать их во второй. Ингибитор второго поколения афатиниб отличается необратимым связыванием с EGFR и возможностью взаимодействовать с другими рецепторами этого семейства (HER2, 3). В рандомизированном исследовании была показана равная эффективность gefitiniba и афатиниба, следствием чего афатиниб имеет такие же показания для назначения [11]. В мета-анализе проведенных исследований с афатинибом складывается впечатление о его большей эффективности при наличии делеции в 19 экзоне, поэтому в некоторых рекомендациях афатиниб является препаратом выбора при наличии этой мутации [12].

Несмотря на выраженный противоопухолевый эффект наблюдаемый при назначении ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого, второго поколения практически у всех больных отмечается прогрессирование заболевания вследствие развития резистентности, что заставляет переводить их на лечение с использованием химиотерапевтических препаратов. Секвенирование резистентной опухоли выявило основные механизмы ее развития. Это активация других сигнальных путей, которые замещают сигнальную функцию EGFR (к ним относится амплификация MET и HER2), фенотипическая трансформация аденокарциномы в мелкоклеточный рак и рост клона с наличием мутации T790M в 20 экзоне EGFR, которая нарушает связывание рецептора с ингибиторами первого-второго поколений [13]. Последний механизм развития резистентности является основным и наблюдается у 50–60% больных, получающих ингибиторы первых поколений. На основании этих знаний был синтезирован ингибитор третьего поколения, способный связываться с рецептором при наличии как активирующей мутации, так и T790M. Осимертиниб продемонстрировал большую эффективность в сравнении с химиотерапией в качестве второй линии у больных с возникшей мутацией T790M на фоне лечения ингибиторами первых поколений. В исследовании FLAURA проведено сравнение осимертиниба и gefitiniba/erlotiniba в качестве первой линии у больных с наличием активирующих мутаций EGFR [14]. Назначение осимертиниба достоверно

увеличило медиану ВДП с 10 до 19 месяцев и имеет тенденцию к увеличению ПЖ несмотря на кроссовер у 63% больных, получивших гефитиниб/ эрлотиниб в первой линии. Полученные данные стали основанием рекомендовать назначение осимертиниба в качестве предпочтительной первой линии.

ALK транслокация

Транслокация ALK диагностируется у 3–5% больных НМРЛ, преимущество у женщин, некурящих, с аденокарциномой. ALK является трансмембранным рецептором, регулирующим сигнальные пути JAK/STAT, PI3K/ AKT и MEK/ ERK, участвующие в важнейших внутриклеточных физиологических процессах: пролиферации, дифференцировке и апоптозе. В результате инверсии (хромосомная перестройка, при которой происходит поворот участка хромосомы на 180°) короткой руки 2-й хромосомы образуется химерный ген, в котором к тирозинкиназной части гена ALK присоединяется активный промотер гена EML4. Следствием этого является резкая активация сигнальной функции гена ALK и повышение пролиферативной активности клетки. Кризотиниб был первым зарегистрированным ингибитором ALK+ НМРЛ, продемонстрировав увеличение медианы ВДП с 7 до 11 месяцев и 4-летней выживаемости с 49,1% до 56,6% по сравнению с химиотерапией при проведении первой линии [15]. Ингибиторы второго поколения церитиниб и алектиниб обладали лучшей связывающей способностью с тирозинкиназной частью рецептора ALK и лучшей пенетрацией через гематоэнцефалический барьер для контроля метастазов в головной мозг. Церитиниб продемонстрировал лучшую медиану ВДП в сравнении с химиотерапией, увеличив ее с 8,1 до 16,6 месяца [16]. Алектиниб сравнивался с кризотинибом в качестве первой линии системной терапии и превзошел последний по всем показателям: медиана ВДП была увеличена с 10,9 до 34,8 месяца [17]. Одновременно было показано, что за счет лучшей пенетрации через гематоэнцефалический барьер лечение алектинибом снижает относительный риск прогрессирования метастазов в головной мозг на 60% по сравнению с кризотинибом. Оба препарата, наряду с кризотинибом, были рекомендованы к проведению терапии первой линии. В настоящее время в рамках исследования III фазы проводится сравнение кризотиниба и ALK-ингибитора второго поколения бригаитиниба в качестве первой линии. У больных с развившейся резистентностью к кризотинибу вследствие появления клеточных клонов с вторичной резистентной мутацией, изучается ALK-ингибитор третьего поколения лорлатиниб. Лорлатиниб демонстрирует клиническую активность при большинстве известных резистентных мутаций, включая наиболее частую G1202R. Частота объективного эффекта при назначении лорлатиниба у больных с прогрессированием после кризотиниба составляет 47% [18].

Препарат рекомендован в качестве второй линии системной терапии у ALK+ больных. В настоящее время проводится сравнительное исследование эффективности лорлатиниба и кризотиниба в первой линии системной терапии.

Другие активирующие мутации

При аденокарциноме выявлены и другие активирующие мутации (замены, транслокации, амплификации), которые предсказывают эффективность таргетных препаратов. При транслокации ROS1, которая диагностируется у 1–2% больных НМРЛ, для проведения первой линии терапии рекомендуется кризотиниб. При лечении 53 больных с транслокацией ROS1 кризотинибом медиана ВДП составила 19,3 месяца [19]. У больных с редкой мутацией для НМРЛ гена BRAF дабрафениб продемонстрировал 61% объективных эффектов в первой линии и 63% у больных с прогрессированием после химиотерапии с включением платины [20]. В ранних клинических исследованиях показано, что при транслокации RET эффективны ингибиторы LOXO-292 и BLU-667 [20].

Меланома

Диссеминированная меланома в течение многих лет была неприступной крепостью для онкологов в попытках контролировать болезнь с помощью химиотерапии. Молекулярно-генетический анализ обнаружил высокую активность MAPK-сигнального пути, ответственного за процессы пролиферации, дифференциации, инвазии, ангиогенеза вследствие потери гена супрессора PTEN и мутации гена BRAF. Активирующая мутация гена BRAF V600K и V600E диагностируется у 40–60% больных меланомой. На основании этого были разработаны ингибиторы вемурафениб и дабрафениб, блокирующие повышенную тирозинкиназную активность белка-передатчика сигнала BRAF. В первом же рандомизированном исследовании по сравнению вемурафениба и дакарбазина у больных диссеминированной меланомой в первой линии ингибитор продемонстрировал достоверно лучший объективный эффект (48% и 5%), медианы ВДП (5,3 месяца и 1,6 месяца) и общей выживаемости (13,3 месяца и 10 месяца), что соответствует снижению относительного риска смерти на 25% [21]. Подобные результаты были получены при сравнении другого ингибитора BRAF дабрафениба с дакарбазином.

Несмотря на начальный выраженный клинический эффект у половины больных через относительно короткий отрезок времени наступает бурное прогрессирование. Изучение механизма резистентности в ингибиторах BRAF обнаружило феномен независимой от ингибиторов BRAF активации нижележащего белка-передатчика сигнала MEK. Ингибирование BRAF приводит к прерыванию фосфолирования белка передатчика MEK и фактора транскрипции ERK. Низкая активность ERK активирует белок с тирозин-

киназной активностью MAP3K8, который способен напрямую фосфорилировать MEK и, таким образом, обойти блок ингибирования BRAF [22]. Понимание этого механизма резистентности сделало целесообразным использовать комбинацию ингибитора BRAF и ингибитора MEK, чтобы за счет вертикального ингибирования двух молекул передатчиков в одном сигнальном пути предотвратить развитие резистентности к BRAF ингибиторам. В рандомизированном исследовании COMBI-d62 проведено сравнение дабрафениба и комбинации дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба у больных диссеминированной меланомой в первой линии. Комбинация достоверно выиграла соревнование, уменьшив относительный риск смерти на 29% (25,1 месяц и 18,7 месяца) [23]. Аналогичные результаты были получены для другой пары – комбинации вемурафениба и кобиметиниба. На основании результатов рандомизированных исследований комбинация ингибиторов BRAF и MEK стала стандартом первой линии системной терапии у больных диссеминированной меланомой с мутацией V600. Выбор между этими двумя комбинациями определяется способностью пациента переносить побочные эффекты при их назначении, главными из которых является лихорадка в случае дабрафениба-траметиниба и кожная и желудочно-кишечная токсичность для вемурафениба-кобиметиниба. Использование комбинаций увеличило медиану ПЖ пациентов с диссеминированной меланомой с 10 месяцев до 22–25 месяцев, каждый третий живет 5 лет и более.

Комбинация дабрафениба и траметиниба в сравнении с плацебо была изучена при проведении адъювантной терапии у больных меланомой III стадией с наличием мутации V600 гена BRAF. При медиане наблюдения 44 месяца известны показатели 4-летней безрецидивной выживаемости, которые составили 54% для комбинации и 38% для плацебо [24]. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 51%. Можно думать, что комбинации ингибиторов BRAF и MEK будут использоваться на ранних этапах лечения больных меланомой. Успех таргетной и иммунотерапии при диссеминированной меланоме принудил отказаться от малоэффективной химиотерапии, которая совсем недавно была стандартом лечения этой агрессивной болезни.

Рак молочной железы

Гормонотерапия является прообразом современной таргетной терапии. Разработаны и созданы препараты с различным механизмом действия для блокировки или снижения активности сигнального пути, контролируемого рецепторами эстрогенов и прогестерона. Тамоксифен блокирует сам рецептор, ингибиторы ароматазы подавляют синтез эстрогенов в тканях, фульвестрант блокирует синтез рецептора эстрогенов. Все это привело к активному использованию гормонотерапии у больных с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли при проведении адъювантной терапии или лечения метастатического процесса. Сегодня активно используются

Таблица 3.

Эффективность комбинаций гормонотерапии и ЦЗК

		Число больных	PFS	OS
Вторая линия гормонотерапии				
PALOMA-3 [25]	Пальбоциклиб + фульвестрант Фульвестрант	521	9,5 мес. HR=0,46 p<0,0001 4,6 мес.	34,9 мес. HR=0,81 p=0,09 28,0 мес.
MONARCH-2 [26]	Абемациклиб + фульвестрант Фульвестрант	669	16,4 мес. HR=0,55 p<0,001 9,3 мес.	46,2 мес. HR=0,75 p=0,013 37,3 мес.
Первая линия гормонотерапии				
PALOMA-2 [27]	Пальбоциклиб + летрозол Летрозол	444	27,6 мес. HR=0,56 p<0,0001 14,5 мес.	Нет данных
MONALEESA-3 [28]	Рибоциклиб + фульвестрант Фульвестрант	726	20,5 мес. HR=0,59 p<0,001 12,8 мес.	67% HR=0,72 p=0,004 58%
MONALEESA-7 [29]	Рибоциклиб + LHRH + Там, ИА LHRH + Там или ИА	672	23,8 мес. HR=0,55 p<0,0001 13,0 мес.	70,2% HR=0,71 p=0,009 46,0%
MONARCH-3 [30]	Абемациклиб + ИА ИА	493	28,2 мес. HR=0,54 p<0,0001 14,7 мес.	Нет данных

таргетные препараты для улучшения активности гормонотерапии. Примером этого служат ингибиторы циклин-зависимых киназ (ЦЗК) 4/6. Препараты этой группы, блокируя активность ЦЗК 4/6, препятствуют фосфорилированию белка Rb (ретинобластомы), останавливая клеточный цикл в фазе G1 и активируя программу старения и смерти в опухолевой клетке. Синтезированы несколько препаратов, которые продемонстрировали свою эффективность при добавлении к фулвестрану в качестве второй линии гормонотерапии после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы (табл. 3). А затем палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб при добавлении к гормонотерапии достоверно увеличили медиану ВДП 12,8–14,7 месяца до 20,5–28,2 месяца, уменьшив относительный риск прогрессирования на 41–45% у больных метастатическим гормоночувствительным раком молочной железы в первой линии по сравнению со стандартной гормонотерапией. Два препарата из этой группы достоверно увеличили ПЖ, достоверно уменьшив относительный риск смерти на 28% и 29%.

Очевидно, что ингибиторы ЦЗК станут важнейшим компонентом системной терапии у больных гормоночувствительным раком молочной железы. Остается пока нерешенным, всем ли больным следует использовать ингибиторы ЦЗК в добавлении к первой линии гормонотерапии или следует резервировать их для тех, у кого отмечается резистентность к проводимой гормонотерапии. До сих пор нет ответа на вопрос о характере влияния ингибитора ЦЗК на проводимую гормонотерапию: они повышают чувствительность опухолевых клеток к ней или предотвращают развитие определенных механизмов резистентности?

Одним из главных механизмов развития резистентности к гормонотерапии является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, который компенсирует блокаду передачи сигнала через рецепторы стероидных гормонов. Клиническое значение блокировки этого сигнального пути у больных с прогрессированием на гормонотерапии ингибиторами ароматазы было показано в исследовании BOLERO-2. В этом исследовании использовали комбинацию ингибитора mTORC1 эверолимуса и экземестана у больных с прогрессированием на фоне ингибиторов ароматазы. Данная комбинация увеличивала медиану ВДП с 3,6 месяцев до 7,8 месяцев, достоверно уменьшив относительный риск прогрессирования на 55% [31]. Алпелисиб – ингибитор PI3K, мутация в гене которой приводит к активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. В исследовании SOLAR-1 алпелисиб в комбинации с фулвестрантом сравнивался с монотерапией фулвестрантом у больных гормонозависимым метастатическим раком молочной железы с прогрессированием после одной-двух линий гормонотерапии с наличием мутации гена PI3K, частота которой составляла примерно 30% в скринируемой

популяции. Комбинация достоверно увеличила медиану ВДП с 5,7 месяцев до 11 месяцев, уменьшив относительный риск прогрессирования на 35% [32]. В настоящее время ведутся клинические работы по изучению эффективности комбинации ингибиторов ЦЗК и сигнального пути PI3K-AKT-mTOR у больных гормонозависимым HER2-негативным раком молочной железы ввиду их синергизма в доклинических исследованиях.

Другой мишенью для таргетной терапии является активация сигнального пути, регулируемого семейством трансмембранных рецепторов ErbB/HER. Амплификация гена HER2 диагностируется у 15–20% больных раком молочной железы. HER2, образуя димеры с другими представителями семейства ErbB (HER1 или EGFR, HER3), активирует целый ряд сигнальных путей, включая RAS-MAPK ERK, PI3K и другие, контролирующие пролиферацию и выживание опухолевой клетки. Трастузумаб – моноклональное антитело к HER2, блокирует работу димера, образованного HER2, и уменьшает активность контролируемых им сигнальных путей. Трастузумаб подтвердил свою клиническую эффективность у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией или амплификацией HER2, уменьшив частоту возникновения рецидивов при совместном использовании с адъювантной химио- и/или гормонотерапией. У больных метастатическим процессом подавления активности рецептора HER2 привело к достоверному увеличению ПЖ.

С учетом перспективности блокады рецептора HER2 было создано моноклональное антитело пертузумаб к экстрацеллюлярной части HER2, блокирующее образование димера. Синергизм одновременного назначения трастузумаба и пертузумаба в сравнении с трастузумабом при проведении химиотерапии метастатическим больным было продемонстрировано в исследовании CLEOPATRA, увеличив медиану ПЖ с 48 месяцев до 56,5 месяцев [33]. На основе трастузумаба создан его конъюгат с противоопухолевым цитотоксиком из группы винка-алкалоидов эмтанзином – T-DM1, облегчая последнему проникновение в опухолевую клетку. T-DM1 увеличил продолжительность жизни больных с прогрессированием после первой линии терапии с включением трастузумаба по сравнению с лапатинибом и капецитабином [34]. Доказана целесообразность назначения T-DM1 в качестве адъювантной терапии у больных с резидуальной опухолью после проведения предоперационной химиотерапии с включением трастузумаба [35]. Другой точкой приложения воздействия на рецептор HER2 является его интрацеллюлярная часть, представленная тирозинкиназой. Лапатиниб – тирозинкиназный ингибитор рецептора HER2 рекомендован для назначения в комбинации с химиотерапией или гормонотерапией в случае прогрессирования на фоне трастузумаба. В настоящее время на этапе интенсивного изучения находится ингибитор тирозинкиназы

для всех рецепторов семейства ErbB – нератиниб. Назначение нератиниба в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии с включением трастузумаба в течение года снижает относительный риск прогрессирования и смерти на 34% и 27% соответственно, по данным исследования ExteNET [36]. Использование препаратов, блокирующих работу рецептора HER2, существенно улучшило прогноз и течение заболевания у больных с гиперэкспрессией рецептора, особенно у больных с ранними стадиями заболевания.

Еще одной мишенью для «таргетирования» у больных раком молочной железы является поли (АДФ-рибозы)-полимераза (PARP). У больных раком молочной железы примерно в 10–15% случаев имеется наследственная мутация генов BRCA1/2 [37]. Производимые ими белки ответственны за гомологичную репарацию двух нитевых разрывов ДНК. При мутации белки BRCA1/2 утрачивают способность распознавать наличие двухнитевых разрывов и иницировать процесс гомологичной репарации. Если в этой ситуации выключить фермент PARP, который участвует в репарации одноститевых разрывов ДНК, в последней стремительно нарастает число двухнитевых разрывов, и неспособная их репарировать опухолевая клетка погибает. Два ингибитора PARP-олапариб и талозапариб продемонстрировали достоверное удлинение времени до прогрессирования по сравнению с химиотерапией по выбору врача у больных метастатическим раком молочной железы с мутацией BRCA1/2 после 2 линий химиотерапии [38, 39]. Отсутствие убедительных данных о влиянии PARP ингибиторов на увеличение общей ПЖ не позволяют сегодня прогнозировать их перспективы у больных раком молочной железы. Вместе с тем, уже сегодня полученное феноменальное увеличение ВДП при использовании PARP ингибиторов у больных раком яичников с мутацией BRCA1/2 позволяют надеяться на аналогичные результаты при раке молочной железы.

Запустила процесс поиска таргетируемых мишеней в опухоли, механизмов резистентности на фоне терапии таргетными препаратами, привнесла в рутинную клиническую практику современные методы молекулярно-генетического анализа

Появление таргетной терапии сделало актуальным поиск потенциальных мишеней или биомаркеров в опухоли конкретного больного, предсказывающих эффективность или бесперспективность назначения таргетной терапии. С этого момента выбор терапии потерял свой эмпирический характер и стал базироваться на точном знании биологических свойств опухоли. Так, обнаружение мутации в гене семейства RAS предсказывает отсутствие эффективности моноклональных антител, блокирующих рецептор EGFR у

больных колоректальным раком. И наоборот, присутствие в клетках опухоли мутации гена EGFR предсказывает высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы у больных раком легкого. Но сегодня уже является актуальным не только поиск биомаркеров, предсказывающих эффективность таргетной терапии, но и изучение механизмов резистентности при ее использовании. Знание механизмов делает возможным разработку путей преодоления резистентности и достижения контроля опухолевой прогрессии. Примером может служить разработка ингибиторов тирозинкиназы третьего поколения осимертиниба при наличии в опухоли мутации резистентности T790M в ответ на назначение ингибиторов первого-второго поколений. Разработка методов лечения с использованием таргетной терапии стала возможной благодаря широкому внедрению в рутинную клиническую практику методов молекулярно-генетического тестирования. Широкое использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, цифровой ПЦР, флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), секвенирование по Сангеру и секвенирование следующего поколения (NGS) сделало возможным получение информации о биологических свойствах опухоли у конкретного больного. Эти методики позволяют изучать не только образцы опухолевой и нормальной ткани, но и определять молекулярно-генетические нарушения в циркулирующих в крови опухолевых клетках или ДНК.

NGS может быть проведен с использованием мультигенной панели, которая позволяет диагностировать наличие 20–450 известных мутаций, имеющих прогностическое или предсказывающее значение для выбора терапии. В научных целях используется полноэкзомное или полногеномное NGS, с помощью которого документируются все генетические нарушения во всех кодирующих генах или всей цепочки ДНК соответственно. Выполнение полного геномного секвенирования (например, NGS) позволяет получить огромный массив данных о свойствах генома, что требует для интерпретации специального компьютерного биоинформационного анализа. При анализе нам следует получить ответы на 3 важных вопроса. Является ли выявленное генетическое нарушение биологически и функционально значимым (т. е. выполняет ли белок, за продукцию которого отвечает этот ген, свою функцию и как), какие клинические последствия следуют при нарушении работы этого белка или сигнального пути, который он контролирует, и существуют ли лекарственные препараты, которые будут эффективно купировать возникшие в результате этого нарушения. Факт замены одной аминокислоты на другую (что классифицируется как мутация) в одном гене может обуславливать как высокую чувствительность, так и резистентность к планируемой терапии (замена в 21 экзоне предсказывает высокую чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы, а

замена в 20 экзоне предсказывает резистентность к этой группе препаратов). Это лишь пример, как сложно определить функциональность той или иной генетической поломки и, к сожалению, большинство определяемых в ДНК нарушений определяются как варианты с неизвестным значением (VUS-variants of unknown significance).

Современный онколог должен иметь представление о наиболее частых и клинически важных генетических нарушениях тех заболеваний, лечением которых он занимается. Эти знания позволяют провести правильное молекулярно-генетическое тестирование опухоли для выбора эффективной терапии. Несмотря на огромное количество мутационных и функциональных изменений в опухолевой ДНК, лишь для небольшой части из них удалось подтвердить клиническое значение в канцерогенезе различных опухолей, и для еще меньшего количества созданы эффективные противоопухолевые препараты, способные контролировать опухолевый рост, обусловленные конкретной дисфункцией гена. Для наиболее частых мутаций, таких как p53 или K-RAS, до сих пор не найдены возможности восстановить (p53) или наоборот подавить (K-RAS) активность мутированного белка. Редкость и вариабельность генетических нарушений в опухолевых клетках имеют серьезные последствия для разработки и клинической апробации новых таргетных препаратов. При частоте обнаружения генетической поломки менее чем у 1% больных практически невозможно протестировать тысячи пациентов, чтобы отобрать достаточное их количество с ее наличием для проведения рандомизированных исследований. Для этой цели разрабатываются новые дизайны клинических исследований, в основном ставящие цель получить лишь сигнал о клинической эффективности конкретного препарата при конкретном генетическом нарушении. Для проведения рандомизированных исследований требуется сотрудничество огромного числа специалистов, рутинно проводящих у своих больных тестирование с целью выявления конкретного нарушения, необходимого для включения в исследование.

Поражения

Несмотря на определенные успехи применения таргетной терапии для лечения злокачественных опухолей, мы редко видим излеченных пациентов. У подавляющего большинства из них развивается резистентность к терапии (как это было описано ранее для НМРЛ с мутацией EGFR), следствием чего является прогрессирование процесса и смерть больного. Считается, что основными причинами возникновения резистентности является наличие в ДНК опухолевой клетки вторичной мутации, которая чаще всего уменьшает возможность таргетного препарата ингибировать белок-мишень, активация того

же сигнального пути за счет активации нижележащих молекул-передатчиков сигнала или активации других сигнальных путей, который компенсируют функцию заблокированного таргетным препаратом [40]. В основе всех этих механизмов лежат дополнительные генетические нарушения, которые имелись в отдельных субпопуляциях опухолевых клеток до начала терапии, или возникли впервые на фоне лечения как ответ на него. Биопсия опухолевой ткани или забор плазмы (жидкая биопсия) в момент прогрессии заболевания на фоне терапии таргетными препаратами позволяет получить информацию о конкретном механизме резистентности. У отдельных больных знание механизма резистентности позволяет подобрать существующие эффективные лекарственные препараты для последующего лечения.

Наше представление, что подавление функции одного отдельного белка или сигнального пути, который он контролирует, способно привести к излечению от рака потерпело крах. В нормальной и опухолевой клетке существуют тысячи сигнальных путей, которые связаны между собой так, что клетка может всегда компенсировать неправильную работу одного сигнального пути использованием другого нормального. Мы теперь знаем, что в опухоли существуют многочисленные генетические нарушения в различных генах, что меняет функциональную активность большого числа молекул, которые они кодируют. Это приводит к нарушенной работе многих сигнальных путей, некоторые из которых функционально незначимы, а некоторые жизненно необходимы опухолевой клетке. Поэтому теоретически, нам нужно для получения максимального противоопухолевого эффекта подавление нескольких важных для жизнеобеспечения и пролиферации мишеней, расположенных в разных путях или в точках их пересечения. Однако сегодня комбинированная таргетная терапия лимитируется нашими ограниченными знаниями о функциональной значимости и кооперации различных сигнальных путей, скудным списком таргетных препаратов лишь для небольшого числа мишеней и резко возрастающей токсичностью комбинаций. Нам представлялось, что следствием избирательного подавления мишени в опухолевой клетке с помощью таргетного препарата будет минимальная системная токсичность. В реальности таргетные препараты обладают серьезной токсичностью, затрудняющей длительное их назначение и возможность комбинирования с другими препаратами.

Следует еще вспомнить о другом виде токсичности таргетной терапии – финансовой. Поиск мишени для таргетирования, разработка самого препарата, доклиническое и клиническое изучение в условиях сложности набора пациентов ввиду низкой встречаемости требует огромных усилий и времени. Затрудняет процесс последующей продажи препарата необходимость организации тестирования для

обнаружения мишени и небольшая по численности популяция больных. Следствием этого является высокая стоимость таргетного препарата, что ограничивает его применение в странах с недостаточными финансовыми ресурсами.

Ограниченные возможности таргетной терапии демонстрирует исследование SHIVA, выполненное во французских академических клиниках [41]. В исследование включались больные с метастатическими солидными опухолями любого органа, любой морфологии, ставшими резистентными к стандартной терапии. Больным производили биопсию опухолевого очага и выполняли молекулярно-генетическое тестирование с помощью NGS, выявляли нарушение копийности и определяли экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов с помощью иммуногистохимии. Из 741 скринированного больного у 293 были найдены потенциальные мишени для таргетных препаратов и 195 больных были рандомизированы в группу химиотерапии по выбору врача или в группу таргетной терапии согласно обнаруженной мишени. Для таргетной терапии были доступны 11 препаратов, включая эрлотиниб, сорафениб, иматиниб, дасатиниб, вемурафениб, эверолимус, абиратерон, летрозол, тамоксифен, трастузумаб, лапатиниб. В качестве терапии по выбору врача у 70 (76%) из 90 больных была проведена монокимиотерапия. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования, которое составило 2,3 месяца в группе таргетной терапии и 2 месяца в группе лечения по выбору врача (HR=0,88 p=0,41). Частота объективных эффектов составила 4,1% и 3,4% соответственно. Частота побочных эффектов 3–4 степени зарегистрирована у 43% больных в группе таргетной терапии и у 35% в контрольной группе. Авторы сделали вывод, что таргетная терапия за пределами четко обозначенных показаний не улучшает результаты лечения больных солидными резистентными к стандартной терапии опухолями, даже в случае обнаружения потенциальной мишени.

Заключение

Таргетная терапия лишь начальная, но очень важная ступень на пути к персонализированной те-

рапии. Персонализированная онкология находится в начале своего развития. И ее скромные возможности и поражения, как например, в исследовании SHIVA, не должны заслонять ее потенциал. Развитие персонализированной онкологии будет зависеть от нашей способности и возможности определять биомаркеры в каждой опухоли у каждого больного для селекции наиболее эффективной терапии, включая таргетную. Эта селекция будет возможна, если в нашем арсенале будут существовать широкий набор эффективных лекарств. Мы являемся свидетелями быстрого развития в этой области. Нам становятся все более доступны новые диагностические технологии, включая NGS, постоянно публикуются данные о потенциальных мишенях для создания новых таргетных препаратов при разных злокачественных опухолях, ежегодно на рынок выводятся новые лекарства, показанием для назначения которых являются четко доказанные предиктивные биомаркеры.

Мы осознали, что под термином рак объединены сотни различных по механизмам инициации, патогенезу, биологическим свойствам, методам профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Каждый больной есть комбинация уникальных геномных, протеомных, эпигеномных, микробиомных характеристик, образа жизни, диеты, профессии, которые все вместе, взаимодействуя друг с другом, оказывают влияние на появление и прогрессию опухоли, эффективность различных лечебных стратегий и их переносимость, конечные результаты лечения. Злокачественная опухоль постоянно эволюционирует, меняя свои биологические свойства, чтобы избежать гибели, поэтому не существует магической золотой пули, излечивающей все опухоли и всех больных. Таргетная терапия по мере развития и нашего понимания биологии опухолевой клетки станет важным оружием в добавление к существующим более универсальным методам лекарственной терапии, какими являются химиотерапия и иммунотерапия. Рациональное и одновременно персонализированное сочетание различных методов лечения хирургического, лучевого и лекарственного сделает наше лечение реально таргетным по отношению к конкретному больному, страдающему конкретной опухолью.

Список литературы

1. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 344. – P. 1031–1037.
2. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – № 100(1). – P. 57–70.
3. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* – 2011. – № 144(5). – P. 646–74.
4. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350(21). – P. 2129–39.
5. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – № 513. – P. 202–209.
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* – 2012. – № 490. – P. 61–70.

7. Rojas V., Hirschfield K.M., Ganesan S., Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – № 17(12). – P. 2113.
8. Killock D. Molecular classification of glioma // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2015. – Vol. 12. – P. 502.
9. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 92–98.
10. Mok T., Yang J.-J., Lam K.-C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line – is there a difference? – *J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 31. – P. 1081–1088.
11. Park K., Tan E.-H., O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – № 17(5). – P. 577–589.
12. Giordano P., Manzo A., Montanino A. et al. Afatinib: an overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2016. – № 97. – P. 143–151.
13. Levy B.P., Rao P., Becker D.J. et al. Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors // *Oncology.* – 2016. – № 30(7). – P. 601–612.
14. Soria J.C., Obe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018 – № 378(2). – P. 113–125.
15. Solomon B.J. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. – *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 371(23). – P. 2167–2177.
16. Soria J.C. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet.* – 2017. – № 389(10072). – P. 917–929.
17. Peters S., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 377(9). – P. 829–838.
18. Lin J.J. et al. Impact of EML4-ALK Variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – № 36(12). – P. 1199–1206.
19. Shaw A.T. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 371(21). – P. 1963–1971.
20. Planchard D. et al. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – № 17(5). – P. 642–650.
21. Chapman P.B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 364. – P. 2507–2516. (этого нет)
22. Solit D.B., Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 364. – P. 772–774.
23. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 381. – P. 626–636.
24. Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma // *J Clin Oncol.* – 2018. – № 36. – P. 3441–49.
25. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2019. – № 174(3). – P. 719–729.
26. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sobn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2017. – № 35. – P. 2875–84.
27. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // *The New England journal of medicine.* – 2016. – № 375. – P. 1925–36.
28. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2018. – № 36. – P. 2465–72.
29. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 381(4). – P. 307–316.
30. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *NPJ breast cancer.* – 2019. – № 5. – P. 5.
31. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. III, Rugo H.S., Sabmoud T., Noguchi S., Gnani M., Pritchard K.J., Lebrun F. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 366. – P. 520–529.
32. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380(20). – P. 1929–1940.
33. Swain S.M., Baselga J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 724–734.
34. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 367. – P. 1783–1791.

35. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380(7). – P. 617–628.
36. Chan A., Delalogue S., Holmes F.A. *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – № 17(3). – P. 367–377.
37. Покатаев И.А., Тюляндин С.А. PARP-ингибиторы при новообразованиях женской репродуктивной системы // *Современная Онкология.* – 2017. – № 19(2).
38. Robson M.E., Tung N., Conte P. *et al.* Olympi AD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer // *Ann Oncol.* – 2019.
39. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. *et al.* Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 379. – P. 753–763.
40. Boumabdi S., de Sauvage F.J. The great escape: tumor cell plasticity in resistance to targeted therapy // *Nature Rev. Drug Discov.* – Published online 10 October 2019.
41. 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. – Vol. 16. – P. 1324–1334.

References

1. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1037. doi: 10.1056/NEJM200104053441401.
2. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7; 100(1): 57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
3. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4; 144(5): 646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350(21): 2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
5. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209. doi: 10.1038/nature13480.
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61-70. doi: 10.1038/nature11412.
7. Rojas V., Hirshfield K.M., Ganesan S., Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(12): 2113. doi: 10.3390/ijms17122113.
8. Killock D. Molecular classification of glioma. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2015; 12: 502. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.111.
9. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98. doi: 10.1056/NEJMoa011954.
10. Mok T., Yang J.-J., Lam K.-C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line – is there a difference? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1081-1088. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0652.
11. Park K., Tan E.-H., O'Byrne K. *et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 577-589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
12. Giordano P., Manzo A., Montanino A. *et al.* Afatinib: an overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 97: 143-151. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.016.
13. Levy B.P., Rao P., Becker D.J. *et al.* Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncology.* 2016; 30(7): 601-612.
14. Soria J.C., Obe Y., Vansteenkiste J. *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
15. Solomon B.J. *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167-2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
16. Soria J.C. *et al.* First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
17. Peters S. *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
18. Lin J.J. *et al.* Impact of EML4-ALK Variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(12): 1199-1206. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2294.
19. Shaw A.T. *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 1963-1971. doi: 10.1093/annonc/mdz131.
20. Planchard D. *et al.* Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 642-650. doi: 10.1056/NEJMoa1103782.

21. Chapman P.B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.
22. Solit D.B., Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med* 2011; 364: 772-774. doi: 10.1056/NEJMcibr1013704.
23. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
24. Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3441-49. doi: 10.1200/JCO.18.01219.
25. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019 Apr; 174(3): 719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
26. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 2875-84. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
27. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1925-36. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
28. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 2465-72. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
29. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 Jul 25; 381(4): 307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
30. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ breast cancer* 2019; 5: 5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
31. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. III, Rugo H.S., Sahmoud T., Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.J., Lebrun F. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
32. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 May 16; 380(20): 1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
33. Swain S.M., Baselga J., Kim S.-B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724-734. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
34. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
35. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 Feb 14; 380(7): 617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
36. Chan A., Delaloge S., Holmes F.A., et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 367-377. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
37. Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. PARP inhibitors in tumors of the female reproductive system. *Modern Oncology* 2017; 19(2): 10-15. (In Russ)
38. Robson M.E., Tung N., Conte P. et al. Olympi AD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. Epub 2019 Jan 23. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
39. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
40. Boumabdi S., de Sauvage F.J. The great escape: tumor cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nature Rev Drug Discov*. Published online 10 October 2019. doi: 10.1038/s41573-019-0044-1.
41. Le Tourneau C., Delord J.-P., Gonçalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:1324-1334.