

ФГБУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

## ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов

*Как предсказать,  
у какого из пациентов  
именно данный препарат  
окажется эффективным?  
Как подобрать правильную  
терапию или  
аргументированно  
обосновать отказ от  
заведомо неэффективного  
вмешательства для  
каждого конкретного  
индивидуума? Как выявить  
тех больных, у которых  
риск опасных осложнений  
превышает ожидаемый  
результат лечения?*

### Актуальность проблемы

Онкология является необычной областью клинической медицины. Два фактора обращают на себя особое внимание: недостаточная эффективность существующих противоопухолевых средств и постоянное, неотвратимое прогрессирующее неопластическое процесса практически у каждого больного. Эти обстоятельства зачастую вынуждают врача расценивать системную терапию как средство последней надежды и, следовательно, пытаться использовать лекарственные препараты с заведомо низкой частотой ответа на лечение. Например, в одном из недавних рандомизированных клинических испытаний стандартный цитостатик для лечения меланомы – дакарбазин – продемонстрировал регресс опухоли лишь у 5% (!) пациентов [9]. Подобная статистика приводит к тому, что несведущие в онкологии врачи с недоумением смотрят на проблему терапии опухолей в целом. При этом игнорируется совершенно твердо установленный факт: даже существующий арсенал противоопухолевых препаратов позволяет достичь выраженного, клинически значимого, длительного эффекта у огромного числа больных. Как предсказать, у какого из пациентов именно данный препарат окажется эффективным? Как подобрать правильную терапию или аргументированно обосновать отказ от заведомо неэффективного вмешательства для каждого конкретного индивидуума? Как выявить тех больных, у которых риск опасных осложнений превышает ожидаемый результат лечения? Именно проблема индивидуализации (персонализации) терапии считается одним из самых актуальных направлений современной онкологии.

### Прогностические и предиктивные маркеры

Термины «прогностические» и «предиктивные» маркеры зачастую используются в специализированной литературе в зависимости от контекста, поэтому представляется целесообразным дать отдельные комментарии по данному вопросу. Представления о прогнозе заболевания подразумевают в первую очередь характер его естественного течения. Например, общеизвестно, что опухоли запущенных стадий обладают худшим прогнозом, чем небольшие локализованные новообразования; усредненный случай рака поджелудочной железы протекает значительно более агрессивно по сравнению с «классическим» раком простаты и т.д. Термин «предиктивный» происходит от английского слова «predictive» (предсказывающий) и отражает, скорее, вероятность ответа опухоли на лечение. Прогностические и предиктивные факторы иногда совпадают, а иногда являются противоположенными по своей сути. Например, упоминавшийся выше рак поджелудочной железы является крайне неблагоприятным процессом как в прогностическом, так и в предиктивном смысле – данное заболевание не только протекает крайне агрессивно, но и, за редкими исключениями, практически не поддается лечению. Напротив, трижды негативный рак молочной железы или немелкоклеточный рак легкого, будучи прогностически неблагоприятными разновидностями новообразований, демонстрируют значительную чувствительность к цитостатическим препаратам. Адекватная оценка совокупности прогностических и предиктивных факторов зачастую вызывает определенные трудности и требует высокой квалификации врача.

## Основной принцип: от простого к сложному

Появление огромного количества сведений о прогностическом и предиктивном значении молекулярных характеристик опухоли вызывает огромный энтузиазм у практикующих врачей и зачастую приводит к определенным искажениям в интерпретации доступной для анализа клинической информации. Подобный «технократический» подход к планированию лечения, получивший популярность в последнее время, не всегда согласуется с реалиями практической онкологии.

Наиболее доступными характеристиками пациента являются его паспортный и биологический возраст. Следует помнить, что онкологические заболевания чаще возникают именно у очень пожилых людей, причем, по крайней мере, в некоторых случаях характеризуются достаточно медленным течением. Как отражается присутствие онкологического заболевания на качестве жизни пациента? Какова вероятность появления мучительных симптомов или наступления преждевременной смерти в связи с естественной прогрессией опухоли? Каковы риски общей дестабилизации состояния старческого организма в связи с планируемой терапией? Несмотря на банальность подобных вопросов, проблема самой целесообразности (активного) лечения (вялотекущих) опухолей у пожилых зачастую игнорируется, при этом самое частое онкологическое заболевание у мужчин – рак простаты – может служить прекрасной иллюстрацией обозначенных противоречий [12].

Не менее очевидную роль в определении прогноза и тактики лечения играет нозологическая форма онкологического заболевания. Например, сам по себе диагноз герминогенной опухоли дает надежды на излечение даже в случае распространенности злокачественного процесса и, исходя из потенциально благоприятного прогноза и высокой химиочувствительности трансформированных клеток, заставляет ставить вопрос об агрессивном, рискованном лечении [27]. Напротив, многие разновидности неоплазм настолько резистентны к стандартной

терапии, что именно отказ от назначения токсических цитостатических препаратов может расцениваться как пример применения персонализированной медицины.

Степень распространенности опухолевого процесса является решающим фактором в выборе тактики лечения. Как правило, отсутствие отдаленных метастазов свидетельствует о наибольших шансах на излечение – это является аргументом в пользу радикального хирургического лечения и, возможно, проведения интенсивной адъювантной терапии, даже если подобные вмешательства являются калечащими и сопряжены с риском для жизни. Напротив, потенциальная неизлечимость распространенного опухолевого процесса требует более осторожного подхода, при котором выбирается оптимальный баланс между ожидаемой эффективностью, переносимостью и стоимостью назначаемых препаратов.

Неоценимую помощь в выборе тактики лечения может оказать стандартный гистологический анализ опухоли. Высокая степень пролиферации и низкий уровень дифференцировки, как правило, свидетельствуют об агрессивности заболевания и возможной чувствительности опухолевых клеток к цитостатической терапии. Напротив, низкое количество митозов и сохранение дифференцировки ассоциированы с относительно благоприятным прогнозом и недостаточной эффективностью ДНК-повреждающих химиотерапевтических агентов [21, 28].

Именно стандартные, общеизвестные прогностические и предиктивные характеристики опухолевого процесса являются основными факторами в выборе лечения. Обнаружение относительно новых, молекулярных маркеров злокачественных заболеваний предоставило значительные дополнительные возможности для персонализированной медицины, но это никоим образом не свидетельствует о вытеснении традиционных клинических параметров из алгоритмов принятия решений (рис. 1).

Наибольшую известность получили экспрессионные прогностические и предиктивные характеристики опухолевого процесса. Самым стандартным методом оцен-

- **Возраст пациента**
- **Нозологическая форма онкологического заболевания**
- **Наличие и степень выраженности симптомов**
- **Характер течения заболевания**
- **Присутствие отдаленных метастазов**
- **Присутствие регионарных метастазов**
- **Степень инвазии окружающих тканей**
- **Размер опухоли**
- **Гистологический тип опухоли**
- **Степень дифференцировки опухолевых клеток**
- **Интенсивность пролиферации опухолевых клеток**
- **Экспрессионные характеристики опухоли**
- **Мутационные характеристики опухоли**
- **Другие характеристики опухоли**
- **Сопутствующие факторы и заболевания**
- **Реакция опухоли на лечение**

Рис. 1. Прогностические и предиктивные маркеры

ки статуса тех или иных молекул является иммуногистохимический тест (ИГХ). ИГХ подразумевает полуколичественный анализ уровня экспрессии и оценку внутриклеточной локализации отдельных молекул. Для визуализации белков-мишеней используются стандартные наборы диагностических антител. Преимуществами ИГХ являются наглядность и возможность выполнения теста в любой морфологической лаборатории, недостатками – ограниченный спектр выявляемых белков, недостаточная чувствительность и плохая межлабораторная воспроизводимость [11, 30].

В первом десятилетии начавшегося века значительную популярность получили экспрессионные тесты, основанные на детекции специфических молекул РНК. В некоторых случаях РНК-тесты применяются для анализа отдельных генов и рассматриваются как альтернатива иммуногистохимическому анализу. Например, хорошо известные предиктивные экспрессионные маркеры опухолей: HER2, DPD, TP, BRCA1 и т.д. – можно оценивать как посредством ИГХ, так и при помощи ПЦР-анализа геновой экспрессии. Преимуществами этой группы тестов представляется возможность экспрессионного анализа практически любых генов, недостатками – отсутствие стандартных диагностических «наборов», пригодных для межлабораторного использования. Другой разновидностью экспрессионных тестов является использование мультигенных панелей. Мультигенные анализы подразумевают интегративную оценку статуса совокупности генов и в настоящее время используются преимущественно для планирования адъювантной терапии эстроген-рецептор-позитивного рака молочной железы. Считается, что неблагоприятный экспрессионный профиль опухоли может служить аргументом для включения цитостатической терапии в схему профилактики рецидива заболевания [3, 20, 30].

К другой разновидности молекулярно-генетических анализов относятся мутационные тесты. Генные мутации могут служить как свидетельством чувствительности опухоли к специфическим препаратам, так, напротив, и представлять из себя маркеры резистентности опухоли к терапии. Например, обнаруженные в 2004 г. мутации в гене EGFR ассоциированы практически с гарантированным ответом карцином легкого на терапию gefитинибом, эрлотинибом или афатинибом [32]. Напротив, мутации в генах KRAS, NRAS и BRAF являются основанием для отказа включения цетуксимаба или панитумумаба в схему лечения опухолей толстой кишки [10]. До недавнего времени тесты на мутации подразумевали лишь анализ единичных генов. За последние один-два года повысилась доступность принципиально нового метода – полноэкзомного секвенирования. Полноэкзомное секвенирование позволяет выявить все мутации в кодирующих последовательностях генома в каждой конкретной опухоли. Ожидается, что именно полногеномное секвенирование значительно расширит возможности персонализированного подбора препаратов, предназначенных для специфического поражения мутированных онкобелков [37].

Нельзя забывать, что помимо методов, позволяющих максимально информативно описать предиктивные характеристики новообразования на момент диагноза, существует целый набор простых и сложных технологий для оценки фактического ответа опухоли на лечение. Помимо относительно стандартных подходов, таких как прямой анализ динамики размера неопластических очагов или исследование патологического ответа карциномы на неоадъювантную терапию, в клинике апробируются инновационные разновидности мониторинга заболевания *in vivo*. Например, значительное распространение получили попытки анализа метаболического ответа опухоли в первые дни лечения посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [8]. В качестве другого примера можно привести измерение пролиферативной активности опухолей (индекса Ki-67) в процессе терапии [24, 30]. В прошедшем году было опубликовано несколько работ, продемонстрировавших возможность выявления признаков приобретенной лекарственной резистентности новообразований посредством анализа мутаций в циркулирующих молекулах ДНК [26]. Безусловно, мониторинг течения опухолевого процесса в режиме реального времени представляется крайне важным инструментом для внесения своевременных корректировок в схему лечения.

### Выбор лечения на основе генетических характеристик организма

Разные люди обладают различной генетической конституцией и, следовательно, отличаются между собой по особенностям метаболизма и переносимости лекарственных препаратов. Наиболее известным примером в онкологии является повышенная токсичность 5-фторурацила, ассоциированная с врожденной недостаточностью дигидропиримидин-дегидрогеназы (DPD). Примерно 95% людей обладают нормальной активностью фермента DPD. Еще у 3-5% популяции функция фермента снижена, а у 0,1% отсутствует полностью. Пониженная активность DPD не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями; однако, при лечении 5-фторурацилом подобные пациенты могут испытывать тяжелейшие токсические реакции. Многие, хотя далеко не все, случаи дефицита DPD объясняются инактивирующей мутацией в соответствующем гене. К сожалению, мутации DPD могут располагаться в любой части гена, поэтому для проведения информативного молекулярного анализа требуется его полное секвенирование. Несмотря на то, что применение стандартных дозировок 5-ФУ при врожденном дефекте DPD может привести к летальному исходу, рутинный скрининг подобных аномалий пока не включен в стандарты клинической онкологии. Единственным фактором, ограничивающим внедрение данного молекулярного теста, является высокая стоимость секвенирования ДНК [1].

Другим интересным примером использования фармакогенетики в клинической онкологии представляются

исследования, посвященные анализу влияния полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность тамоксифена. Активным производным метаболитом тамоксифена, оказывающим непосредственное воздействие на рецептор эстрогенов, является эноксифен. Конверсия тамоксифена в эноксифен осуществляется ферментом из семейства цитохромов, который кодируется геном CYP2D6. До 10% людей характеризуются снижением активности или полным дефицитом CYP2D6, вызванным присутствием в генотипе неактивных вариантов упомянутого гена. Некоторые исследования установили, что CYP2D6-дефицитные пациентки с раком молочной железы не получают достаточного клинического эффекта от адъювантного назначения тамоксифена и, следовательно, нуждаются в замене данного препарата на ингибиторы ароматазы. Тем не менее, результаты мета-анализа всех доступных данных пока не подтвердили эту элегантную гипотезу [22].

Интересные перспективы поиска новых генетических детерминант плохой переносимости стандартных противоопухолевых препаратов открываются с внедрением в исследовательскую практику методов полногеномного сканирования однонуклеотидных полиморфизмов (genome-wide association studies, GWAS). Одна из подобных работ позволила выявить аллельную вариацию, ассоциированную с таксан-индуцированной нейропатией [4]. Наибольшие препятствия для широкого применения подобных экспериментальных подходов сопряжены с необходимостью набора огромного количества пациентов; если достичь требуемого размера выборки не удастся, то получение информативных результатов представляется абсолютно невозможным.

Относительно новым примером взаимоотношений между биологическими особенностями пациента и индивидуальной реакцией на назначение препаратов считаются случаи пневмонита у пациентов, получающих гефитиниб для лечения рака легкого. Пневмонит представляет из себя крайне опасное осложнение, напрямую угрожающее жизни больного. Установлено, что пневмонит встречается в несколько раз чаще у азиатов по сравнению с представителями белой расы [33]. Причины подобных различий почти наверняка кроются в генетике, но конкретных детерминант, ассоциированных с риском данного осложнения, пока не выявлено.

## Маркеры чувствительности опухолей к лекарственным препаратам

### Цитостатические препараты

Большинство цитостатических препаратов являются достаточно старыми средствами – они находятся вне интересов фармацевтической индустрии и редко подвергаются углубленным клиническим исследованиям. Число маркеров, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью опухолей к тем или иным ДНК-повреждающим агентам, ограничивается единичными примерами.

Наибольшей воспроизводимостью отличаются работы, посвященные роли дефектов гена BRCA1 в детерми-

нации ответа на терапию платиносодержащими соединениями. Ген BRCA1 кодирует фермент репарации ДНК. BRCA1-дефицитные клетки демонстрируют неспособность эффективно удалять сшивки ДНК, индуцированные препаратами платины. Наибольшая эффективность цисплатина отмечается в отношении наследственных BRCA1-ассоциированных раков: в то время как нормальные клетки носительниц мутаций BRCA1 сохраняют интактную копию данного гена, в опухолевых клетках наблюдается соматическая утрата оставшегося BRCA1-аллеля. Это создает уникальное терапевтическое окно, объясняющее беспрецедентную эффективность цисплатина при лечении данной категории новообразований. Помимо этого, многие опухоли характеризуются соматической утратой экспрессии BRCA1. Ассоциация между низкой внутриопухолевой активностью гена BRCA1 и ответом на платиносодержащие схемы терапии продемонстрирована для карцином молочной железы, легкого, желудка и т.д. Утрата функции BRCA1 характерна практически для всех серьезных опухолей яичника – именно эта особенность объясняет эмпирические сведения о безусловной предпочтительности препаратов платины на ранних этапах лекарственного лечения данной разновидности новообразований [7, 15, 17, 25, 36].

10-15 лет назад значительное внимание уделялось индивидуальным предикторам ответа опухолей на лечение 5-фторурацилом. Избыток мишени для фторпиримидинов – фермента тимидилат-синтазы (TS) – приводит к тому, что переносимые дозы препарата не могут «насытить» этот фермент и оказываться заведомо неэффективными. Высокая экспрессия DPD ассоциирована с повышенным внутриопухолевым распадом 5-фторурацила, что также может негативно сказываться на результатах лечения [16]. Работы по изучению маркеров чувствительности к 5-фторурацилу и его производным осложняются тем обстоятельством, что данный препарат нечасто используется в качестве монотерапии на ранних этапах лечения злокачественных заболеваний.

Поиск детерминант ответа на другие разновидности химиопрепаратов не увенчался заметными успехами. Ряд исследований указывают на взаимосвязь между экспрессией мишени антрациклинов – гена топоизомеразы-альфа (TOP2A) – и ответом опухоли на доксорубин или эпирубинин. Анализ клинических исследований позволил получить данные о потенциальной роли гиперэкспрессии бэта-тубулина III в формировании резистентности к таксанам. Тем не менее, эти сведения отличаются недостаточной воспроизводимостью и не могут быть рекомендованы для рутинного использования в повседневной клинической практике [16]. Примечательно, что проспективные испытания, направленные на использование потенциально предиктивных экспрессионных маркеров для планирования цитостатической терапии, принесли преимущественно негативные результаты [6, 38].

В середине прошедшего десятилетия большие надежды возлагались на работы, предусматривающие использование «РНК-микрочипов» (экспрессионных профилей)

для идентификации детерминант лекарственной чувствительности опухолей. Подобные эксперименты имеют колоссальное преимущество, т.к. они основываются не на какой-либо гипотезе о роли того или иного гена, а на беспристрастном анализе всех компонентов генома. Тем не менее, примерно 10-летний опыт транскриптомного анализа клинических коллекций не привел к идентификации новых маркеров, позволяющих эффективно подбирать цитостатическую терапию на основе молекулярных характеристик опухоли.

### Таргетные препараты

Наиболее ярким событием клинической онкологии прошедшего десятилетия представляется практически случайное обнаружение мутаций, ассоциированных с чувствительностью опухолей к ингибиторам тирозинкиназ. Данное открытие произошло в рамках клинических испытаний антагонистов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) – гефитиниба и эрлотиниба. Изначально экспериментальное использование этих препаратов основывалось на том соображении, что практически все опухоли эпителиального происхождения экспрессируют избыточные количества упомянутого рецептора. Неожиданным оказался не сам факт низкой частоты ответа больных раком легкого на лечение гефитинибом и эрлотинибом – подобное несоответствие между элегантностью гипотезы и обескураживающим результатом клинических испытаний в исследовательской онкологии, к сожалению, является нормой; удивление вызвала исключительная степень выраженности ответа на терапию у отдельных пациентов. Случаи эффективного применения гефитиниба и эрлотиниба были подвергнуты детальному анализу – оказалось, что практически все успешно пролеченные опухоли содержали ранее неизвестную мутацию в гене-мишени. Тест на мутацию EGFR стал прототипом успеха предиктивной медицины в онкологии: он позволяет практически со 100%-й достоверностью отобрать тех больных, у которых гарантирован положительный результат применения гефитиниба, эрлотиниба или афатиниба [29].

Мутации в протеинкиназах изменяют конформацию молекул и, таким образом, формируют идеальное терапевтическое окно. К сожалению, подобные события характерны лишь для небольшой части опухолей. Тем не менее, первые впечатления от применения специфических ингибиторов мутированного белка BRAF – вемурафениба и дабрафениба – вызвали сенсацию среди онкологов, специализирующихся на лечении меланомы [13, 19]. Столь же успешный опыт накоплен при использовании ингибитора тирозинкиназы ALK – кризотиниба – у больных с ALK-транслоцированными карциномами легкого [35]. Помимо безусловной предиктивной значимости, мутационные тесты отличаются исключительной воспроизводимостью; в отличие от анализа экспрессионных характеристик опухолей, поиск мутаций не сопряжен с получением «промежуточных», неинтерпретируемых результатов.

Назначение других таргетных препаратов основывается на самом факте присутствия белка-мишени в опухолевых клетках. Прототипом подобного подхода является анализ уровня рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в карциномах молочной железы. Многочисленные данные свидетельствуют, что эффект эндокринной терапии наблюдается преимущественно у пациентов с рецептор-положительными опухолями, причем вероятность и выраженность ответа на лечение пропорциональны уровню экспрессии ER и PR. Аналогичные по своей сути результаты получены в ходе клинических испытаний трастузумаба – его эффективность демонстрирует четкую корреляцию со статусом мишени, рецепторной тирозинкиназы HER2 [30].

Иногда выполнение молекулярного теста направлено не столько на выбор потенциально чувствительных к лечению опухолей, сколько на исключение резистентных к терапии неоплазм. Самым известным тестом подобного рода является анализ мутаций в генах семейств RAS и RAF. Цитоплазматические белки KRAS, NRAS и BRAF осуществляют передачу пролиферативного сигнала с тирозинкиназных мембранных рецепторов к ядру; примечательно, что мутации в перечисленных генах наблюдаются в 60-70% карцином толстой кишки [39]. Соответственно, те опухоли, у которых активирующее мутационное событие произошло в середине EGFR-опосредованного сигнального каскада, демонстрируют полную резистентность к анти-EGFR антителам, цетуксимабу и панитумумабу. Соответственно, выполнение RAS/RAF-тестирования позволяет исключить примерно две трети больных из заведомо безрезультатного и дорогостоящего лечения антагонистами EGFR [14].

К сожалению, для подавляющего большинства таргетных препаратов предиктивных маркеров пока не обнаружено. В частности, в арсенале врачей отсутствуют тесты, позволяющие предсказывать эффективность применения специфических антиангиогенных препаратов, ингибиторов киназы mTOR, некоторых мультитаргетных молекул и т.д. Нет никаких подходов к индивидуализации назначения нового класса противоопухолевых средств – терапевтических антител, стимулирующих отторжение новообразования посредством активации иммунной системы. Остается надеяться, что усиливающееся давление регуляторных органов вынудит фармацевтические компании уделять большее внимание поиску индивидуальных предикторов эффективности дорогостоящей терапии.

### Особенности индивидуализации адьювантной терапии

Адьювантная терапия назначается преимущественно для профилактики рецидива опухолей молочной железы и толстой кишки. При лечении рака молочной железы вопрос о целесообразности применения антагонистов сигнального каскада эстрогенов редко является принципиальным – препараты данной группы обладают незначительными с точки зрения онколога побочными эффек-

тами и как правило применяются по расширенным показаниям, например, даже при небольшом уровне экспрессии хотя бы одного из рецепторов стероидных гормонов или при технической невозможности выполнить ИГХ-тест. Значительно более болезненным представляется вопрос о назначении цитостатической адъювантной терапии. Обобщение результатов клинических исследований демонстрирует, что комплексный анализ статуса ER, PR, HER2 и пролиферативной активности опухоли (индекса Ki-67) позволяет относительно достоверно предсказать вероятность рецидива и, соответственно, назначить цитостатическую терапию для женщин из группы риска. Аналогичный подход используют получившие популярность на Западе коммерческие мультигенные тесты (Oncotype DX, MammaPrint, Mammostrat и т.д.) [5, 28, 30]. Следует подчеркнуть, что существующие подходы ни в коей мере не позволяют выбрать оптимальную схему адъювантной цитостатической терапии (например, CMF, AT или CAF). Более того, если прогностическая значимость перечисленных тестов практически не вызывает сомнений, остается открытым вопрос, в какой степени эти новые дорогостоящие диагностические процедуры дополняют возможности традиционных методов обследования, и, главное, насколько интенсификация терапии в группах риска способствует фактическому улучшению результатов лечения опухолей молочной железы [3].

Планирование адъювантной терапии опухолей толстой кишки имеет одну интересную особенность. Примерно 10% случаев данного заболевания развивается по необычному пути – т.н. механизму микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). MSI-позитивные опухоли характеризуются присутствием тысяч случайных мутаций и отличаются заметной иммуногенностью; именно этой особенностью принято объяснять необычно благоприятное течение данной категории карцином. Считается, что присутствие MSI может служить достаточным основанием для отказа от адъювантной терапии у больных со второй стадией заболевания [34]. Эта рекомендация представляет огромную клиническую ценность, т.к. MSI может наблюдаться почти у половины больных старческого возраста (> 75 лет).

### Что важнее – присутствие мишени или нозологический тип опухоли?

Идентификация специфических молекулярных мишеней подразумевает, что выбор противоопухолевой тера-

пии должен осуществляться не столько на основании клинического диагноза, сколько на анализе индивидуальных молекулярных характеристик новообразования [2, 23]. В современной научной литературе имеются аргументы как в пользу приоритетной значимости присутствия специфической мишени, так и безусловной необходимости учета органного контекста обнаруженных мутаций. Например, ингибитор мутированного EGFR – гефитиниб – демонстрирует выраженный клинический эффект не только в отношении карцином легкого, но и в отношении других содержащих мутацию EGFR новообразований [18]. В то же время, ингибитор мутированного BRAF вемурафениб проявляет исключительную активность при лечении меланом, но при этом оказывается бесполезным для терапии опухолей толстой кишки с мутацией BRAF. Последний, достаточно неожиданный феномен объясняется присутствием в новообразованиях кишечника рецептора эпидермального фактора роста; предполагается, что применение вемурафениба сопровождается компенсаторной активацией EGFR, которая нивелирует терапевтическое воздействие препарата [31].

### Заключение

Если говорить о перспективах индивидуализации лечения опухолей, то в данном контексте представляется уместным привести параллели с существующими способами подбора антибактериальной терапии. Действительно, современную клинику инфекционных болезней трудно представить без методов прецизионного определения вида и штамма бактерий, лабораторных тестов на чувствительность к различным антибиотикам, проб на определение индивидуальной непереносимости препаратов и т.д. Бурное развитие технологий молекулярного анализа новообразований позволяет надеяться, что уже в течение предстоящих 10 лет клиническая онкология получит сопоставимый по своей эффективности арсенал предиктивных маркеров. Подобный прогресс позволит добиться не только значительного увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов, но и сэкономить огромные средства за счет рационального использования дорогостоящих противоопухолевых препаратов.

### Благодарности

Данная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 11-04-00227 и № 13-04-92613).

### Литература

1. Amstutz U, Froeblich TK, Largiadur CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity // Pharmacogenomics. – 2011 (Sep). – Vol.12(9). – P.1321-1336.
2. Anglesio MS, Kommos S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, Damaraju S, Fereday S, Winterhoff BJ, Kaloger SE, Senz J, Yang W, Steed H, Allo G, Ferguson S, Shaw P, Teoman A, Garcia JJ, Schoolmeester JK, Bakkum-Gamez J, Tinker AV, Bowtell DD, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas // J. Pathol. – 2013 (Jan). – Vol.229(1). – P.111-120.
3. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, Neven P, Symmans WF, Thompson A, André F, Loi S, Swanton C. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement // Ann. Oncol. – 2013 (Mar). – Vol.24(3). – P.647-654.

4. Baldwin R.M., Owzar K., Zembutsu H., Chbibber A., Kubo M., Jiang C., Watson D., Eclow R.J., Mefford J., McLeod H.L., Friedman P.N., Hudis C.A., Winer E.P., Jorgenson E.M., Witte J.S., Shulman L.N., Nakamura Y., Ratain M.J., Kroetz D.L. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101 // *Clin. Cancer. Res.* – 2012 (Sep. 15). – Vol.18(18). – P.5099-5109.
5. Bartlett J.M., Bloom K.J., Piper T., Lawton T.J., van de Velde C.J., Ross D.T., Ring B.Z., Seitz R.S., Beck R.A., Hasenburg A., Kieback D., Putter H., Markopoulos C., Dirix L., Seynaeve C., Rea D. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study // *J. Clin. Oncol.* – 2012, Dec. 20. – Vol.30(36). – P.4477-4484.
6. Bepler G., Williams C., Schell M.J., Chen W., Zbeng Z., Simon G., Gadgeel S., Zhao X., Schreiber F., Brahmer J., Chiappori A., Tanvetyanon T., Pinder-Schenck M., Gray J., Haura E., Antonia S., Fischer J.R. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013(Jul 1). – Vol.31(19). – P.2404-2412.
7. Bonanno L., Costa C., Majem M., Sanchez J.J., Gimenez-Capitan A., Rodriguez I., Vergnenegre A., Massuti B., Favaretto A., Ruggie M., Pallares C., Taron M., Rosell R. The predictive value of 53BP1 and BRCA1 mRNA expression in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy // *Oncotarget.* – 2013 (Oct). – Vol.4(10). – P.1572-1581.
8. Carlino M.S., Saunders C.A., Haydu L.E., Menzies A.M., Martin Curtis C. Jr., Lebowitz P.F., Kefford R.F., Long G.V. (18) F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma // *Europ. J. Cancer.* – 2013 (Jan). – Vol.49(2). – P.395-402.
9. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaberty K.T., McArthur G.A. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2011 (Jun 30). – Vol.364(26). – P.2507-2516.
10. Custodio A., Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond KRAS mutations // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2013 (Jan). – Vol.85(1). – P.45-81.
11. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S., Wale C., Salter J., Quinn E., Zabaglo L., Mallon E., Green A.R., Ellis I.O., Howell A., Buzdar A.U., Forbes J.F. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2011 (Nov 10). – Vol.29(32). – P.4273-4278.
12. Damber J.E., Aus G. Prostate cancer // *Lancet.* – 2008 (May 17). – Vol.371(9625). – P.1710-1721.
13. Dean E., Lorigan P. Advances in the management of melanoma: targeted therapy, immunotherapy and future directions // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2012 (Nov). – Vol.12(11). – P.1437-1448.
14. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., Tabernero J., Burkes R., Barugel M., Humblet Y., Bodoky G., Cunningham D., Jassem J., Rivera F., Kocáková I., Ruff P., Biasicska-Morawiec M., Šmakal M., Canon J.L., Rothen M., Williams R., Rong A., Wiezorek J., Sidhu R., Patterson S.D. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2013 (Sep 12). – Vol.369(11). – P.1023-1034.
15. Font A., Taron M., Gago J.L., Costa C., Sánchez J.J., Carrato C., Mora M., Celiz P., Perez L., Rodriguez D., Gimenez-Capitan A., Quiroga V., Benlloch S., Ibarz L., Rosell R. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer // *Ann. Oncol.* – 2011 (Jan). – Vol.22(1). – P.139-144.
16. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Molecular-based choice of cancer therapy: realities and expectations // *Clin. Chim. Acta.* – 2007 (Apr). – Vol.379(1-2). – P.1-13.
17. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin. Pract.* – 2011 (Aug 6). – Vol.9(1). – P.5.
18. Iyevleva A.G., Novik A.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. EGFR mutation in kidney carcinoma confers sensitivity to gefitinib treatment: a case report // *Urol. Oncol.* – 2009 (Sep-Oct). – Vol.27(5). – P.548-550.
19. Jang S., Atkins M.B. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // *Lancet. Oncol.* – 2013 (Feb). – Vol.14(2). – P.e60-9.
20. Kim C., Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2010 (Jun). – Vol.7(6). – P.340-347.
21. Kontzoglou K., Palla V., Karaolani G., Karaiskos I., Alexiou I., Pateras I., Konstantoudakis K., Stamatakis M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis // *Oncology.* – 2013. – Vol.84(4). – P.219-225.
22. Lum D.W., Perel P., Hingorani A.D., Holmes M.V. CYP2D6 genotype and tamoxifen response for breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2013 (Oct 2). – Vol.8(10). – P.e76648.
23. Mendelsohn J. Personalizing oncology: perspectives and prospects. *J Clin Oncol.* 2013 May 20. – Vol.31(15). – P.1904-11.
24. Miglietta L., Morabito F., Provinciali N., Canobbio L., Meszaros P., Naso C., Murialdo R., Boitano M., Salvi S., Ferrarini M. A prognostic model based on combining estrogen receptor expression and Ki-67 value after neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer: extension and analysis of a previously reported cohort of patients // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2013 (Oct). – Vol.39(10). – P.1046-1052.

25. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Kuligina E.Sh., Togo A.V., Kornilov A.V., Ivantsov A.O., Имянитов Е.Н. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol.* – 2013 (Jun). – Vol.30(2). – P.545.
26. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T., Piskorz A.M., Parkinson C., Chin S.F., Kingsbury Z., Wong A.S., Marass F., Humpbray S., Hadfield J., Bentley D., Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C., Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // *Nature.* – 2013 (May 2). – Vol.497(7447). – P.108-112.
27. Nallu A., Mannuel H.D., Hussain A. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013 (May). – Vol.25(3). – P.266-272.
28. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? // *Breast.* – 2011(Oct). – Vol.20 (Suppl. 3). – S87-91.
29. Pallis A.G., Syrigos K.N. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC // *Lung Cancer.* – 2013 (May). – Vol.80(2). – P.120-130.
30. Patani N., Martin L.A., Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective // *Int. J. Cancer.* – 2013 (Jul). – Vol.133(1). – P.1-13.
31. Praballad A., Sun C., Huang S., Di Nicolantonio F., Salazar R., Zecchin D., Beijersbergen R.L., Bardelli A., Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature.* – 2012 (Jan 26). – Vol.483(7387). – P.100-103.
32. Rosell R., Bivona T.G., Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalization of lung cancer treatment // *Lancet.* – 2013 (Aug. 24). – Vol.382(9893). – P.720-731.
33. Sanford M., Scott L.J. Gefitinib: a review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer // *Drugs.* – 2009 (Nov 12). – Vol.69(16). – P.2303-2328.
34. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G., Thibodeau S.N., Labianca R., Hamilton S.R., French A.J., Kabat B., Foster N.R., Torri V., Ribic C., Grothey A., Moore M., Zaniboni A., Seitz J.F., Sinicrope F., Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010 (Jul 10). – Vol.28(20). – P.3219-3226.
35. Shaw A.T., Engelman J.A. ALK in lung cancer: past, present, and future // *J. Clin. Oncol.* – 2013 (Mar 10). – Vol.31(8). – P.1105-1111.
36. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q., Juul N., Leong C.O., Calogrias D., Buraimoh A., Fatima A., Gelman R.S., Ryan P.D., Tung N.M., De Nicolo A., Ganesan S., Miron A., Colin C., Sgroi D.C., Ellisen L.W., Winer E.P., Garber J.E. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010 (Mar 1). – Vol.28(7). – P.1145-1153.
37. Tran B., Brown A.M., Bedard P.L., Winkquist E., Goss G.D., Hotte S.J., Welch S.A., Hirte H.W., Zhang T., Stein L.D., Ferretti V., Watt S., Jiao W., Ng K., Ghai S., Shaw P., Petrocelli T., Hudson T.J., Neel B.G., Onetto N., Siu L.L., McPherson J.D., Kamel-Reid S., Dancey J.E. Feasibility of real time next generation sequencing of cancer genes linked to drug response: results from a clinical trial // *Int. J. Cancer.* – 2013 (Apr. 1). – Vol.132(7). – P.1547-1555.
38. Vilmar A.C., Santoni-Rugiu E., Sorensen J.B. Predictive impact of RRM1 protein expression on vinorelbine efficacy in NSCLC patients randomly assigned in a chemotherapy phase III trial // *Ann. Oncol.* – 2013 (Feb). – Vol.24(2). – P.309-314.
39. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Suspistin E.N., Mitushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Paneyah M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Имянитов Е.Н. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients // *Med. Oncol.* – 2013 (Sep). – Vol.30(3). – P.686.