

Г.А. Янус<sup>1,2</sup>, А.Г. Иевлева<sup>1,2</sup>, С.Н. Алексахина<sup>2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2,3</sup>

## Предиктивные молекулярно-генетические тесты в клинической онкологии

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

<sup>2</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Молекулярно-генетическое тестирование с целью индивидуализированного назначения терапии является неотъемлемым компонентом современной практической онкологии и позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных. К анализируемым молекулярным событиям при этом относятся как повреждения отдельных генов (*EGFR*, *KRAS* и др.), так и некоторые интегральные характеристики опухолевого генома, например, суммарная мутационная нагрузка (*tumor mutation burden*, *TMB*) или признаки дефицита определённого звена системы репарации ДНК (микросателлитная нестабильность, дефицит гомологичной рекомбинации ДНК и т. д.). Спектр клинически значимых генетических маркеров продолжает расширяться, а некоторые из них приобретают статус «агностических», т. е. информативных при опухолях самых разных локализаций. В связи с этим наблюдается тенденция замещения тестирования отдельных генов использованием мультигенных панелей, позволяющих одновременно оценить статус всех значимых предиктивных маркеров.

Ключевые слова: предиктивные биомаркеры, аденокарцинома, рак, таргетная терапия, молекулярно-генетическая диагностика, обзор

### Введение

Методы лабораторной генетики (ПЦР, секвенирование по методу Сенгера) стали применяться в клинической медицине уже в начале 1990-х годов. В частности, к этому времени стали использоваться различные ДНК-тесты для диагностики наследственных болезней (в т. ч. наследственных раковых синдромов), ПЦР-протоколы для выявления возбудителей инфекций, технологии HLA-типирования, а также разнообразные методы выявления транслокаций при гемобластозах [1, 2]. Тем не менее, в большинстве направлений клинической онкологии ДНК-диагностика долгое

время оставалась невостребованной, несмотря на огромные успехи в идентификации онкогенов и супрессорных генов [3–5]. Примечательно, что первые предиктивные молекулярно-генетические тесты в онкологии появились благодаря случайным открытиям. Например, первые ингибиторы *EGFR* — гефитиниб и эрлотиниб — разрабатывались исходя из наличия гиперэкспрессии этого рецептора в большинстве опухолей эпителиального происхождения, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Вопреки ожиданиям, доля пациентов, которые ответили на терапию, оказалась низкой. Ретроспективный анализ опухолей, которые реагировали на назначение ингибиторов *EGFR*, выявил ранее неизвестные мутации в гене *EGFR*, которые и являлись причиной беспрецедентной чувствительности НМРЛ к гефитинибу и эрлотинибу [6].

На испытания терапевтических антител к рецептору *EGFR*, препаратам эрбитукс и вектибикс, изначально отбирались только пациенты с *EGFR*-экспрессирующими опухолями толстой кишки. Последующие исследования показали, что ответ на лечение не зависит от уровня экспрессии *EGFR*, однако возможен только при отсутствии мутаций в генах семейства *RAS* [7, 8]. Случайностью было и выявление высокой активности кризотиниба против опухолей с транслокациями *ALK* и *ROS1* — этот препарат изначально разрабатывался для лечения новообразований с амплификацией гена *MET* [9]. Следует отметить, что далеко не всегда выявление потенциальной мишени для таргетной терапии сопровождается разработкой эффективного лекарственного препарата. Ген *KRAS*, например, относится к числу первых открытых онкогенов, тем не менее лишь совсем недавно удалось создать препараты, активные в отношении определённого типа мутаций *KRAS* при отдельных локализациях опухолей [10]. Сегодня продолжается как разработка новых таргетных средств, так и уточнение спектра молекулярных дефектов, при которых эти лекарства демонстрируют клиническую активность.

Предиктивные тесты можно подразделить на несколько категорий. Во-первых, некоторые мутации непосредственно влияют на конформацию киназных доменов соответствующих белков (*EGFR*, *BRAF*); действие таргетных препаратов в подобной ситуации направлено на подавление активности мутантных молекул. В других случаях мутации не затрагивают киназный домен, но вызывают гиперэкспрессию онкогена и/или увеличивают его стабильность (амплификация *HER2*; транслокации *ALK*, *ROS1*, *RET*; мутации, ассоциированные с нарушением сплайсинга и делецией 14 экзона *MET*). В роли специфичной для опухоли мишени в данной ситуации выступают не качественные, а количественные отличия определённого белка. Необходимо отметить, что один и тот же онкоген в разных опухолях может быть затронут молекулярными повреждениями разного типа (например, амплификация и точковые мутации *HER2*), и это необходимо учитывать при выборе диагностического теста, оценке его результатов и подборе таргетных средств. Наконец, ряд тестов помогает охарактеризовать интегральные свойства генома раковой клетки, такие как высокая мутационная нагрузка, связанная с повышенной иммуногенностью опухоли, или недостаточность систем репарации ДНК, ассоциированная с высокой чувствительностью к конкретным химио- или таргетным препаратам. В данном обзоре кратко представлены предиктивные молекулярно-генетические тесты, применяемые в онкологии.

### Стандартные мутационные тесты, применяемые при наиболее частых разновидностях опухолей

#### Немелкоклеточный рак легкого

НМРЛ подразделяется на два основных гистологических подтипа: плоскоклеточный и неплоскоклеточный. При плоскоклеточном НМРЛ ДНК-диагностика не показана в связи с тем, что при этой разновидности рака очень редко встречаются клинически значимые мутации [11, 12].

В случае неплоскоклеточного НМРЛ наиболее частыми и значимыми с точки зрения выбора лечения молекулярными дефектами являются мутации в гене *EGFR*. Примечательно, что повреждения киназного домена *EGFR* высокоспецифичны именно для аденокарцином легкого. Они встречаются только в 10–20% случаев у больных европейской расы, и, по невыясненной на сегодняшний день причине, приблизительно в половине аденокарцином легкого у пациентов азиатского/дальневосточного происхождения (Япония, Китай, Корея, ряд стран Юго-Восточной Азии) [13]. Наличие мутаций *EGFR* ассоциировано с отсутствием курения в анам-

незе и с женским полом. К наиболее частым типам повреждений *EGFR* относятся делеции в 19 экзоне, не приводящие к сдвигу рамки считывания, а также миссенс-замена *L858R* в 21 экзоне, причем первая разновидность мутаций обуславливает более выраженный ответ на таргетную терапию [14]. Расширенный анализ последовательности экзонов 18–21 позволяет выявлять более редкие мутации, также связанные с чувствительностью к ингибиторам *EGFR*: замены в кодонах 709, 719, 768 и 861, инсерции в экзоне 19 [15, 16]. Спектр клинически значимых повреждений *EGFR* продолжает расширяться с внедрением в практику новых разновидностей таргетных препаратов: например, недавно было одобрено к применению анти-*EGFR/MET* антитело амивантанаб, эффективное в случае активирующих инсерций в экзоне 20 *EGFR* [17, 18]. Самая частая причина приобретенной резистентности опухолей легкого, изначально чувствительных к ингибиторам *EGFR* первого поколения — мутация *T790M*, нарушающая связывание с этими препаратами. Резистентность к таргетному лечению у подобных пациентов может быть преодолена с использованием более нового анти-*EGFR* препарата — осимертиниба, однако, в дальнейшем зачастую возникают новые активирующие мутации, обеспечивающие резистентность и к осимертинибу, например, *C797S* [19].

Транслокации, вовлекающие киназный домен гена *ALK*, встречаются приблизительно в 5% случаев неплоскоклеточного НМРЛ, а частота перестроек *ROS1* и *RET* достигает примерно 2% для каждой из киназ. Перестройки *ALK*, *ROS1*, *RET*, как и мутации *EGFR*, ассоциированы с женским полом и отсутствием стажа курения, при этом эти транслокации наблюдаются чаще у молодых больных [20, 21]. Все вышеперечисленные транслокации ассоциированы с исключительно благоприятным прогнозом при назначении соответствующего таргетного лечения: в нескольких исследованиях медиана выживаемости больных метастатическим НМРЛ с подобными перестройками намного превысила пятилетний рубеж, достигая у некоторых категорий пациентов почти десяти лет [20–23].

Ряд сплайсинговых мутаций в гене *MET* приводит к утрате экзона 14, что замедляет деградацию соответствующего белка, способствует его стабилизации и активации *MET*-зависимого сигнального каскада. Общая частота делеций экзона 14 составляет примерно 2–2,5% среди не-селектированных случаев НМРЛ, но у пожилых больных они встречаются в несколько раз чаще [24]. Недавно ингибитор тирозинкиназы *MET* капматиниб был одобрен для лечения этой категории НМРЛ [25–27].

Современные клинические рекомендации предполагают анализ НМРЛ на предмет замен в 600 кодоне гена *BRAF*. Они встречаются примерно в 1,5% случаев НМРЛ и обуславливают чувствительность к комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* [12].

Примерно в 30% неплоскоклеточных НМРЛ обнаруживаются активирующие мутации в генах семейства *RAS*. Спектр нуклеотидных замен в этих генах различен у курильщиков и некурящих пациентов [28]. Разработка низкомолекулярных ингибиторов мутантных форм *RAS* является непростой задачей [10]. На данный момент эффективные антагонисты разработаны только для одного мутантного варианта *KRAS*, p.G12C, который встречается среди НМРЛ с частотой ~10–15%. Эта замена особенно характерна для опухолей легкого у курильщиков: она встречается у каждого шестого такого пациента. Первые клинические испытания ингибиторов *KRAS* G12C показали хорошие результаты [29, 30] и привели к одобрению препарата соторасиба [31]. Остальные мутации *RAS* пока не удается использовать в качестве мишеней для таргетных препаратов. Тем не менее, многие лаборатории практикуют анализ всех «горячих точек» генов *RAS* при НМРЛ в качестве своего рода «контроля качества» диагностического процесса, поскольку наличие мутации *RAS* позволяет надежно исключить другие клинически значимые драйверные мутации [12].

Повреждения гена *HER2* встречаются менее чем в 2% НМРЛ, причем в подавляющем большинстве случаев они представлены активирующими микромутациями в киназном домене белка. Подобные опухоли уязвимы перед целым рядом экспериментальных препаратов, находящихся в процессе клинических испытаний I–II фазы [32].

В настоящее время анализ всех вышеперечисленных генов является обязательной частью обследования пациентов, страдающих неплоскоклеточным НМРЛ, при этом он должен быть выполнен до назначения системного лечения. Эта задача зачастую связана с техническими сложностями, потому что большинство случаев НМРЛ диагностируется на поздней стадии заболевания, и единственным доступным для генотипирования материалом является скудная по объему биопсия. Кроме того, все эти многочисленные тесты должны быть выполнены в сжатые сроки, так как при НМРЛ даже относительно небольшая задержка существенно ухудшает эффективность терапии. Несмотря на высокую стоимость, секвенирование нового поколения (NGS), позволяющее оценить статус всех значимых мутаций одновременно, все чаще используется в качестве рутинного метода диагностики. Существуют, од-

нако, и вполне конкурентоспособные алгоритмы ПЦР-диагностики, позволяющие быстро и с меньшей себестоимостью провести полный и высокочувствительный анализ НМРЛ на предмет наличия клинически значимых микромутаций и генных перестроек [12].

### Рак толстой кишки

Метастатический рак толстой кишки (РТК) — первая разновидность злокачественных опухолей, при которой молекулярное тестирование стало обязательным компонентом терапевтического алгоритма. Практически во всех случаях этого заболевания наблюдается активация сигнального каскада *RAS/RAF/MEK*. Она может быть связана как с гиперэкспрессией мембранных рецепторных тирозинкиназ, таких как EGFR (существенно реже, *HER2*), так и с активирующими точковыми мутациями нижележащих участников сигнального каскада: онкогенов *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* [33]. Терапевтические возможности анти-EGFR антител распространяются лишь на первую категорию опухолей, поэтому наличие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* считается абсолютным противопоказанием к назначению цетуксимаба и панитумумаба. Мутации в гене *KRAS* выявляют почти в половине случаев РТК, а повреждения *NRAS* — в 5–7% РТК. Тестирование генов семейства *RAS* при РТК — сравнительно трудоемкая процедура, так как подразумевает анализ экзонов 2, 3 и 4 каждого гена [34]. Ложно-негативные результаты тестирования, нередко связанные с неудачной микродиссекцией или недостаточной чувствительностью ДНК-диагностики, влекут существенные риски для здоровья больного: известно, что назначение анти-EGFR препаратов больным РТК с мутациями *RAS* может провоцировать более быстрое прогрессирование заболевания [35]. Исключение присутствия мутаций в генах *RAS* может потребовать значительного времени. В этой связи в ряде исследований был апробирован подход, при котором всем пациентам на первый цикл назначалась стандартная химиотерапия без добавления таргетного препарата; позже, уже на втором цикле, больным, у которых тестирование не обнаружило мутаций в генах *RAS*, в терапевтическую схему включались анти-EGFR препараты. Оказалось, что при РТК подобная задержка при назначении анти-EGFR антител не влияет на результаты лечения [36]. Помимо «горячих точек мутагенеза» в 12, 13, 59, 61 и 146 кодонах, существует множество более редких аминокислотных замен, распределённых по всей последовательности генов *RAS*. Большинство, хотя и не все из них, также ассоциированы с активацией *RAS*-зависимого сигнального пути и резистентностью к анти-EGFR терапии [37].

По сравнению с остальными мутациями в гене *KRAS*, замены G12C редко встречаются в опухолях толстой кишки. Эффективность ингибиторов *KRAS* G12C в контексте G12C-позитивного РТК, по-видимому, существенно ниже, чем при НМРЛ, хотя перспективы подобной терапии продолжают изучаться в рамках различных клинических испытаний [10, 29]. Следует отметить, что замена G12C в гене *KRAS* типична для редких *MUTYH*-ассоциированных наследственных опухолей толстой кишки, имеющих высокую мутационную нагрузку, выраженную лимфоцитарную инфильтрацию и, как следствие, чувствительных к иммунотерапии [38]. Среди G12C-позитивных РТК доля *MUTYH*-ассоциированных новообразований составляет более 5%, что делает оправданным скрининг таких больных на предмет наличия наследственных мутаций в гене *MUTYH* [39, 40].

Мутация V600E в гене *BRAF* встречается в 5–10% случаев РТК и является неблагоприятным прогностическим маркером [41]. Фармакологическое подавление *BRAF* при РТК приводит к запуску петли обратной связи, итогом которой оказывается гиперактивация *EGFR*: клинические испытания монотерапии *BRAF*-ингибиторами при РТК потерпели неудачу, в то время как сочетанное применение блокаторов *EGFR* и *BRAF* дало обнадеживающие результаты [42, 43].

Приблизительно в 2% РТК наблюдается амплификация и гиперэкспрессия *HER2* — такие опухоли чувствительны к анти-*HER2* терапии [44].

Примерно 5–15% РТК характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-H) из-за дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficiency, dMMR). Такие опухоли накапливают значительное количество инсерций/делеций в последовательностях ДНК, состоящих из одного или нескольких повторяющихся нуклеотидов (микросателлитные повторы). Мутации в наиболее информативных микросателлитных повторах могут быть детектированы путем электрофоретического разделения фрагментов ДНК или проведения NGS [45]. ИГХ-окрашивание белков системы репарации неспаренных оснований ДНК считается допустимым эквивалентом молекулярно-генетического тестирования, поскольку фенотип MSI-H сопровождается потерей экспрессии белков MLH1 и PMS2, либо MSH2 и MSH6 [46]. При этом паттерн потери экспрессии указывает на ген, в котором локализуется приобретенное или наследственное повреждение. Фенотип MSI-H у молодых пациентов и/или в семейных случаях часто связан с синдромом Линча, поэтому в этих случаях следует выполнять анализ на-

следственных мутаций в генах *MMR*. MSI-H в спорадических опухолях кишки обычно вызван соматической инактивацией гена *MLH1* путем метилирования его промоторной области; такой механизм инактивации *MLH1* очень характерен для пожилых пациентов и часто сопровождается мутацией *BRAF* V600E. Метастатический MSI-H/dMMR РТК хорошо поддается лечению при помощи ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [46–48].

### Рак молочной железы

Амплификация онкогена *HER2/neu* — одна из первых соматических мутаций, обнаруженных в опухолях человека [4]. Это повреждение встречается в четверти случаев рака молочной железы (РМЖ). Изначально оно служило исключительно прогностическим маркером: при применении стандартной цитотоксической химиотерапии *HER2*-позитивный РМЖ отличается крайней агрессивностью и плохим прогнозом [49]. Однако внедрение таргетных средств, нацеленных на эту молекулу, совершило переворот в лечении РМЖ, превратив *HER2*-позитивный рак в сравнительно легко контролируемый подтип заболевания [50, 51]. Уже давно оценка статуса *HER2* (амплификации и/или гиперэкспрессии) стала одним из базовых компонентов стандартного обследования при РМЖ. Обычно тестирование осуществляется при помощи ИГХ и в сомнительных случаях подтверждается FISH, однако, некоторые специалисты рекомендуют сразу начинать анализ с более объективных и независимых от качества материала методик ДНК-диагностики [52, 53].

В 15–40% РМЖ выявляют активирующие мутации в онкогене *PIK3CA* — они оказывают антиапоптотическое действие и обуславливают резистентность к широкому спектру терапевтических агентов. Недавно для лечения гормонозависимого *HER2*-отрицательного распространенного РМЖ с мутациями *PIK3CA* был одобрен ингибитор *PIK3CA* алпелисиб. Это лекарственное средство одинаково эффективно подавляет активность мутантного и неизмененного белка, однако в случае отсутствия активирующих мутаций опухолевые клетки РМЖ, по-видимому, не зависят от активности *PIK3CA*. В самом деле, включение ингибитора этой молекулы в терапевтические схемы не помогает больным с отсутствием мутаций *PIK3CA*. Вместе с тем, участие *PIK3CA* в некоторых физиологических процессах, например, трансмембранном переносе глюкозы, обуславливает побочные эффекты, такие как частое возникновение гипергликемии у пациентов, получающих алпелисиб [54].

До 5–8% РМЖ возникают в результате наследственных дефектов генов *BRCA1* или *BRCA2*.

Один из существенных этапов канцерогенеза в этом случае — соматическая инактивация оставшейся копии гена *BRCA1/2*, сопряженная с нарушением репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD). *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли необычайно чувствительны к препаратам платины, а также ингибиторам PARP [55, 56].

### Иные опухолевые локализации

Более чем в половине случаев меланом кожи присутствуют активирующие мутации в онкогене *BRAF*. Наиболее частое повреждение в этом гене, замена V600E, служит мишенью для ряда ингибиторов *BRAF*: вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба. Эти препараты действенны и против ряда других, более редких мутаций в кодоне 600, таких как V600K. Помимо мутаций, затрагивающих кодон 600, встречаются и иные молекулярные повреждения, активирующие молекулу *BRAF* благодаря различным механизмам. Многие из них резистентны к *BRAF* ингибиторам. Подавление *BRAF* в меланомах вызывает компенсаторную активацию киназ MEK, поэтому комбинация ингибиторов *BRAF* и MEK значительно эффективнее анти-*BRAF* монотерапии [57].

Приблизительно 15% меланом слизистых оболочек и акральных меланом содержат активирующие мутации тирозинкиназного рецептора KIT — большая часть этих мутаций ассоциирована с чувствительностью к иматинибу и/или нилотинибу [58, 59].

Другая категория опухолей, для лечения которых используется иматиниб — гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumors, GIST): в 70% случаев в них встречаются активирующие мутации в экзонах 9, 11, 13 или 17 гена *KIT*, или, реже, в экзонах 12, 14 и 18 гена *PDGFRA* (<5%) [60, 61]. В этих генах также обнаруживаются мутации, связанные с первичной резистентностью к иматинибу (D842V в гене *PDGFRA* (экзон 18); D816V в гене *KIT* (экзон 17)), они присутствуют приблизительно в 10% GIST. Недавно получил одобрение препарат авапритиниб, активный против наиболее частой иматиниб-резистентной замены D842V в гене *PDGFRA* [62].

Рак щитовидной железы (РЩЖ) подразделяется по происхождению опухолевых клеток на фолликулярный (папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный или анапластический рак) и медуллярный подтип [63]. Более чем в половине случаев папиллярного рака выявляют мутации V600E в гене *BRAF*, и такие новообразования чувствительны к *BRAF*-ингибиторам [64]. До 20% папиллярных РЩЖ характеризуются наличием перестроек, вовлека-

ющих ген *RET*. Кроме того, среди медуллярных карцином, составляющих 5% от всех РЩЖ, около четверти случаев обусловлены наследственными точковыми мутациями в этом гене, а среди спорадических случаев еще две трети связаны с соматическими активирующими повреждениями *RET* [65]. *RET*-ассоциированные опухоли чувствительны к препаратам, подавляющим активность этой тирозинкиназы [66].

Холангиокарцинома — агрессивное, плохо контролируемое, как правило, химиорезистентное новообразование [67]. Среди карцином внутривенных желчных протоков в 20% случаев выявляют активирующие транслокации гена *FGFR2*: такие опухоли поддаются лечению ингибитором *FGFR* пемигатинибом [68]. Еще 10–20% случаев характеризуются наличием мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* [69]. Накопление в таких новообразованиях 2-гидроксиглутарата влечет масштабные эпигенетические изменения генома. К сожалению, использование ингибитора мутированного *IDH1/2* для этой категории новообразований привело лишь к пограничным клиническим эффектам [70]. Небольшая доля случаев рака желчного пузыря приходится на опухоли с мутацией V600E в гене *BRAF*. В клиническом испытании фазы II, включавшем 43 таких пациента, относительно хорошую эффективность продемонстрировала комбинация дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба [71]. Опыт применения комбинации анти-EGFR препаратов и *BRAF* ингибиторов при раке желчного пузыря ограничен пока одним сообщением о случае, который продемонстрировал полный ответ на вемурафениб, дабрафениб и иринотекан [72].

Основное молекулярное повреждение, служащее показанием к таргетному лечению при опухолях мочевыводящих путей — активирующие точковые замены в гене *FGFR3*, встречающиеся в 20% этих новообразований. Пемигатиниб продемонстрировал хорошую клиническую активность в этой категории новообразований [73]. Из-за низкой селективности препарат также ингибирует *FGFR1*, что может сопровождаться гиперфосфатемией, выраженность которой прямо зависит от концентрации пемигатиниба в крови. Интересно, что эффективность пемигатиниба при уротелиальном раке в основном ограничена пациентами, у которых в качестве побочного эффекта наблюдалась выраженная гиперфосфатемия [74].

### Тесты для интегральной оценки характеристик опухолевого генома

Опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutation burden, TMB) — показатель общего количества мутаций в геноме опухолевой клетки.

Ее повышение наблюдается в случаях, когда этиология опухоли связана с воздействием канцерогенов (рак легкого, злокачественная меланома), а также если развитие новообразования сопряжено с повреждением систем репарации ДНК. Чем выше ТМВ, тем выше иммуногенность опухоли, которая, в свою очередь, ассоциирована с вероятностью ответа на иммунотерапию. Несмотря на отличия в применяемых методах оценки и критериях выделения высокого уровня ТМВ, предиктивная роль этого показателя была убедительно продемонстрирована для разных опухолевых локализаций [75]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование пембролизумаба для лечения опухолей с ТМВ, превышающей 10 мутаций на мегабазу [76, 77]. Для оценки ТМВ требуется NGS-анализ, предусматривающий либо полноэкзомное, либо выборочное секвенирование репрезентативных регионов генома. Ряд опухолевых локализаций, для которых оценка ТМВ может быть рекомендована в качестве рутинной процедуры, приведен в руководстве ESMO [11]. Большой стаж курения может рассматриваться как эквивалент высокой ТМВ без подтверждения при помощи NGS-тестов [78].

Новообразования, демонстрирующие феномен MSI-H, фактически представляют собой особую разновидность опухолей с высоким уровнем ТМВ. Статус MSI может быть определен с помощью панели стандартных микросателлитных маркеров (MSI-H) или с использованием ИГХ (dMMR); NGS в этих целях целесообразно применять лишь в отдельных спорных случаях, например, демонстрирующих дискордантность по результатам ИГХ и ПЦР-теста [46]. Есть и иные примеры дефектов репарации, вызывающих «специфическое» повышение уровня ТМВ. *MUTYH*-ассоциированные опухоли характеризуются дефектом эксцизионной репарации оснований ДНК и большим числом замен вида *G:C>T:A* [38, 79]. Также гипермутабельность характерна для опухолей, ассоциированных с наследственными и соматическими дефектами полимераз *POLE* и *POLD1* [80].

Рак яичника (РЯ) и трижды-негативный РМЖ, а также некоторые иные опухоли часто характеризуются дефектом репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (*HRD*). Как правило, нарушения работы этой системы вызваны биаллельной инактивацией *BRCA1*, *BRCA2* или иных функционально связанных с гомологичной рекомбинацией генов. Невозможность эффективной репарации двухцепочечных разрывов ДНК сопряжена с накоплением множественных нарушений копийности/хромосомных

перестроек в таких опухолях. Свойственный *HRD*-позитивным новообразованиям фенотип (*BRCAness*) характеризуется высокой чувствительностью опухоли к соединениям платины, митомицину С, ингибиторам *PARP*. Наиболее частой причиной этой разновидности хромосомной нестабильности является биаллельная инактивация генов *BRCA1/BRCA2* при наследственном раке молочной железы и яичников [81, 82]. Иногда у гетерозиготных носителей мутаций не происходит соматической инактивации оставшегося аллеля вовлеченного гена. В таких новообразованиях нет значимого нарушения репарации ДНК и отсутствует фенотип *BRCAness*, поэтому можно рекомендовать дополнять выявление наследственных мутаций тестом на предмет потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в опухолевой ткани [83, 84]. Существуют различные, пока не стандартизированные методики на основе NGS, позволяющие выявить *HRD* по наличию характерного паттерна хромосомной нестабильности. Следует отметить, что спорадические опухоли с фенотипом *BRCAness* часто менее чувствительны к препаратам платины и ингибиторам *PARP*, чем опухоли с наследственными мутациями *BRCA1/2*. Продолжаются попытки упростить тестирование *HRD* и адаптировать его к повседневному клиническому использованию [85].

### Молекулярная мишень и ее контекст

Идея таргетной терапии основана на предположении, что само по себе присутствие в опухоли точки приложения для фармакологического действия лекарства равнозначно чувствительности к препарату. Хотя в целом это утверждение нередко справедливо, оно представляет собой чрезмерное упрощение и может нуждаться в уточнении в зависимости от контекста — прежде всего, гистологического происхождения опухоли. Например, *BRAF*-позитивные меланомы, практически не экспрессирующие *EGFR*, хорошо поддаются терапии комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK*; эта же комбинация демонстрирует активность в отношении *BRAF*-позитивных опухолей легкого. В то же время в случае *BRAF V600E*-мутированных РТК требуется подавить сигнальный каскад, запускаемый *EGFR* — поэтому в данном случае в дополнение к ингибиторам *BRAF* необходимо применение анти-*EGFR* антител [42, 43, 86]. Монотерапия ингибиторами *KRAS G12C* эффективна для лечения НМРЛ, но не РТК; интересно, что в качестве причины резистентности РТК предполагается схожий механизм компенсаторной гиперэкспрессии *EGFR* [29, 87]. Ингибиторы *IDH1/2* хорошо зарекомендовали себя для ле-

чения IDH-позитивного острого миелоидного лейкоза, но показали скромные результаты у пациентов с IDH-мутантными глиобластомами и холангиокарциномами [88-90]. Ингибиторы PIK3CA действенны в случае РМЖ, но не показали значимого эффекта при опухолях других локализаций. Может иметь значение тот факт, что при РМЖ используется комбинация аллелисиба и гормонотерапии, в случаях же иных локализаций ингибитор PIK3CA назначался в монорежиме [54, 91, 92].

Несколько биомаркеров получили от FDA статус «независимых от опухолевой локализации» (tumor-agnostic) [77]. Первым из них стала микросателлитная нестабильность (MSI-H): данный феномен характерен для карцином эндометрия, РТК, рака желудка, реже встречается в иных опухолях; при этом в случае наличия MSI-H иммунотерапия может быть назначена вне зависимости от локализации новообразования [93, 94]. Также универсальным критерием отбора больных для лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может быть высокий уровень TMB [76]. Перестройки, вовлекающие *NTRK1/2/3*, часто встречаются в опухолях детского возраста и редко — в новообразованиях у взрослых; эти молекулярные дефекты ассоциированы с ответом на энтрактиниб и ларотрентиниб [95, 96].

Хотя транслокации *ALK*, *ROS1* и *RET* формально не включены в число “tumor-agnostic” маркеров, они встречаются в различных типах опухолей и обуславливают чувствительность к соответствующим препаратам [66, 97–100]. Если амплификация *HER2* сопровождается гиперэкспрессией, она тоже может служить примером универсальной молекулярной мишени, относительно независимой от конкретного опухолевого контекста [101, 102].

### Мультигенное тестирование для выбора лечения

Предположение о клинической значимости молекулярной мишени вне зависимости от типа опухоли лежит в основе разработки мультигенных NGS-панелей, которые включают в себя весь перечень известных предиктивных биомаркеров и служат для выбора эффективной терапии [77]. Безусловно, оптимальной, но пока трудно реализуемой была бы возможность получить исчерпывающую информацию обо всех молекулярных мишенях и значимых характеристиках опухолевого генома (TMB (MSI-H), HRD) в каждом случае онкологического заболевания. На практике широкое распространение NGS-тестирования осложняется как высокой стоимостью анализа, так и длительностью выполнения

теста и обработки полученной информации. Помимо экономических и потенциально преодолемых логистических трудностей, необходимо обозначить и некоторые концептуальные проблемы, связанные с внедрением мультигенного тестирования.

Лишь малое число известных биомаркеров (*EGFR*, *BRAF*, *KRAS G12C*, *MET*, *HER2*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*, *BRCA1/2*, *MSI-H*, высокий уровень TMB, HRD) достоверно ассоциировано с ответом на таргетные препараты и может поэтому служить основой для принятия терапевтических решений [77]. Вместе с тем, в состав мультигенных панелей обычно входит намного больше генов, в том числе, с не до конца ясной предиктивной значимостью. Известен целый ряд клинических исследований, в которых был апробирован мультигенный поиск молекулярных мишеней среди пациентов, исчерпавших возможности стандартного лечения, вне зависимости от опухолевой локализации [103–106]. Одно из наиболее известных таких испытаний, I-PREDICT, продемонстрировало чрезвычайно высокий уровень назначения терапии на основании клинически значимых биомаркеров (49% случаев) [105]. Необходимо отметить, что в число значимых маркеров при этом вошли, к примеру, мутации в гене *TP53*, интерпретированные как основание для назначения антиангиогенной терапии, но при этом *de facto* не обладающие доказанной предиктивной значимостью [107, 108]. Во многих аналогичных исследованиях сложно отделить долю удачных диагностических находок, приведших к объективному ответу опухоли на соответствующее лечение при обнаружении хорошо известных биомаркеров в «традиционных» ситуациях, от неожиданных успехов теста, которые были бы невозможны при следовании стандартным диагностическим алгоритмам. Подобные исследования включают очень разнородные группы опухолей, при этом они анализируют как «очевидные» мишени с высочайшей вероятностью успеха соответствующей терапии, так и экспериментальные, плохо охарактеризованные маркеры, поэтому оценить их реальную клиническую успешность крайне затруднительно [104–106].

Европейское медицинское онкологическое общество (ESMO) сформулировало рекомендации по применению NGS-тестирования в практической онкологии. Согласно данным рекомендациям, рутинное применение NGS оправдано лишь при узком спектре опухолей (НМРЛ, рак яичника, рак предстательной железы, холангиокарцинома) и для относительно небольшого количества генов с хорошо доказанной предиктивной значимостью. Расширение этого спектра ассоциировано с очень небольшим увеличением

вероятности обнаружить значимое для лечения молекулярное событие, поэтому оно допустимо только в рамках клинических испытаний, или же требует четкого информирования о высокой стоимости теста и низкой вероятности получения полезного результата [11, 109].

### Заключение

Появление ДНК-тестов и таргетных препаратов, нацеленных на определяемые этими тестами мутации, приносит неоценимую пользу определённой доле онкологических пациентов. Однако число лиц, у которых обнаруживаются клинически значимые повреждения, относительно невелико, в связи с чем большинство онкологических больных не получает таргетного лечения. Практически все основные разновидности опухолей были подвергнуты систематическим экзомным исследованиям, и эти усилия привели к обнаружению лишь умеренного числа новых потенциальных мишеней [110–112]. Представляется, что подход, состоящий в разработке лекарств для подавления единичных активированных в опухолях молекул, постепенно исчерпывает себя, поэтому многие специалисты призывают сконцентрировать усилия на поиске средств, воздействующих на более универсальные мишени. Такими уязвимыми особенностями злокачественных клеток могут быть, например, активация определенных сигнальных путей или наличие значимых метаболических перестроек [113, 114]. Изменения на уровне ДНК представляют собой лишь часть молекулярных характеристик опухоли, поэтому предпринимаются попытки интегрировать геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные данные для принятия терапевтических решений [104, 115]. Хотя молекулярная медицина направляет разработку новых методов лечения рака, она может обеспечить значимый прорыв только в сочетании с инновациями в клиническом ведении онкологических пациентов. Ранняя диагностика и скрининг злокачественных заболеваний по-прежнему будут играть важнейшую роль в борьбе с раком, и одно из прорывных направлений в этой области — молекулярные тесты в рамках «жидкостной биопсии» [116]. Значимым аспектом клинической практики становится мониторинг молекулярной эволюции опухоли в ходе терапии, включая раннее выявление приобретенной лекарственной устойчивости [117]. Ещё одно важное направление клинических исследований — интеграция системной терапии в схемы лечения ранних стадий рака [118]. Как и в иных сферах медицины, взаимодействие

между клиническими и лабораторными специалистами неизменно остается решающим фактором успеха в лечении рака.

### Вклад авторов:

Янус Г.А., Иевлева А.Г. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;

Янус Г.А., Алексахина С.Н. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты);

Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ № 20-15-00244

### ЛИТЕРАТУРА

1. Remick DG, Kunkel SL, Holbrook EA, Hanson CA. Theory and applications of the polymerase chain reaction // *Am J Clin Pathol*. 1990;93(4 Suppl 1):S49–54.
2. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R et al. A brief history of human disease genetics // *Nature*. 2020;577(7789):179–189. doi:10.1038/s41586-019-1879-7
3. McCoy MS, Toole JJ, Cunningham JM et al. Characterization of a human colon/lung carcinoma oncogene // *Nature*. 1983;302(5903):79–81. doi:10.1038/302079a0
4. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(19):6497–501. doi:10.1073/pnas.82.19.6497
5. Yamazaki H, Fukui Y, Ueyama Y et al. Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (c-erbB) in human brain tumors // *Mol Cell Biol*. 1988;8(4):1816–1820. doi:10.1128/mcb.8.4.1816-1820.1988
6. Marx J. Medicine. Why a new cancer drug works well, in some patients. *Science*. 2004;304(5671):658–659. doi:10.1126/science.304.5671.658a
7. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJSr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1201–1208. doi:10.1200/JCO.2004.10.182
8. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents // *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1582–4. doi:10.1200/JCO.2007.15.3700
9. Poon CC, Kelly JJ. Development of crizotinib, a rationally designed tyrosine kinase inhibitor for non-small cell lung cancer // *Int J Cancer*. 2017;140(9):1945–1954. doi:10.1002/ijc.30533
10. Herdeis L, Gerlach D, McConnell DB, Kessler D. Stopping the beating heart of cancer: KRAS reviewed // *Curr Opin Struct Biol*. 2021;71:136–147. doi:10.1016/j.sbi.2021.06.013



11. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group // *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491–1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157:103194. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103194
13. Shi Y, Au JS, Thongprasert S et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) // *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):154–162. doi:10.1097/JTO.0000000000000033
14. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // *Future Oncol.* 2015;11(8):1245–1257. doi:10.2217/fo.15.15
15. Iyevleva AG, Mitiushkina NV, Karaseva NA et al. Lung carcinomas with EGFR exon 19 insertions are sensitive to gefitinib treatment // *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):e31–3. doi:10.1097/JTO.000000000000106
16. Koopman B, Cajiao Garcia BN, Kuijpers CCHJ et al. A Nationwide Study on the Impact of Routine Testing for EGFR Mutations in Advanced NSCLC Reveals Distinct Survival Patterns Based on EGFR Mutation Subclasses // *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3641. doi:10.3390/cancers13143641
17. Syed YY. Amivantamab: First Approval // *Drugs.* 2021. doi:10.1007/s40265-021-01561-7
18. Yun J, Lee SH, Kim SY et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC // *Cancer Discov.* 2020;10(8):1194–1209. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0116
19. Lin L, Lu Q, Cao R et al. Acquired rare recurrent EGFR mutations as mechanisms of resistance to Osimertinib in lung cancer and in silico structural modelling // *Am J Cancer Res.* 2020;10(11):4005–4015.
20. Sun F, McCoach CE. Therapeutic Advances in the Management of Patients with Advanced RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer // *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(8):72. doi:10.1007/s11864-021-00867-8
21. Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer // *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102178. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102178
22. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study // *Oncotarget.* 2017;8(13):21903–21917. doi:10.18632/oncotarget.15746
23. Orlov SV, Iyevleva AG, Filippova EA et al. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study // *Transl Oncol.* 2021;14(8):101121. doi:10.1016/j.tranon.2021.101121
24. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations // *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00516. doi:10.1200/PO.20.00516
25. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration // *Nat Med.* 2020;26(1):47–51. doi:10.1038/s41591-019-0716-8
26. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* 2020;383(10):944–957. doi:10.1056/NEJMoa2002787
27. Dhillon S. Capmatinib: First Approval // *Drugs.* 2020;80(11):1125–1131. doi:10.1007/s40265-020-01347-3
28. Mitiushkina NV, Kholmatov MM, Venina AR et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience // *Neoplasma.* 2018;65(6):972–979. doi:10.4149/neo\_2018\_171225N843
29. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors // *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207–1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
30. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation // *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371–2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
31. Blair HA. Sotorasib: First Approval // *Drugs.* 2021. doi:10.1007/s40265-021-01574-2
32. Lamberti G, Andriani E, Sisi M et al. Beyond EGFR, ALK and ROS1: Current evidence and future perspectives on newly targetable oncogenic drivers in lung adenocarcinoma // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;156:103119. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103119
33. Svein A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity // *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(1):11–32. doi:10.1038/s41571-019-0241-1
34. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1453–1486. doi:10.1200/JCO.2016.71.9807
35. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLF-FOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer // *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–1034. doi:10.1056/NEJMoa1305275
36. Palmieri LJ, Mineur L, Tougeron D et al. Withholding the Introduction of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor: Impact on Outcomes in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Tumors: A Multicenter AGEO Study (the WAIT or ACT Study) // *Oncologist.* 2020;25(2):e266–e275. doi:10.1634/theoncologist.2019-0328
37. Loree JM, Wang Y, Syed MA et al. Clinical and functional characterization of atypical KRAS/NRAS mutations in metastatic colorectal cancer // *Clin Cancer Res.* 2021:clin-cancer.CCR-21-0180-E.2021. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0180
38. Volkov NM, Yanus GA, Ivantsov AO et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer // *Invest New Drugs.* 2020;38(3):894–898. doi:10.1007/s10637-019-00842-z
39. Aimé A, Coulet F, Lefevre JH et al. Somatic c.34G>T KRAS mutation: a new prescreening test for MUTYH-associated polyposis? // *Cancer Genet.* 2015;208(7–8):390–5. doi:10.1016/j.cancergen.2015.04.005

40. Yanus GA, Akhapkina TA, Ivantsov AO et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // *Clin Genet*. 2018;93(5):1015–1021. doi:10.1111/cge.13228
41. Johnson B, Kopetz S. Applying Precision to the Management of BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer // *Target Oncol*. 2020;15(5):567–577. doi:10.1007/s11523-020-00747-5
42. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature*. 2012;483(7387):100–103. doi:10.1038/nature10868
43. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632–1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075
44. Nowak JA. HER2 in Colorectal Carcinoma: Are We There yet? // *Surg Pathol Clin*. 2020;13(3):485–502. doi:10.1016/j.path.2020.05.007
45. Gilson P, Merlin JL, Harlé A. Detection of Microsatellite Instability: State of the Art and Future Applications in Circulating Tumour DNA (ctDNA) // *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1491. doi:10.3390/cancers13071491
46. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. doi:10.1093/annonc/mdz116
47. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives // *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735–745.
48. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
49. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer // *Cancer Res*. 1990;50(14):4332–4337.
50. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
51. Exman P, Tolane SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review // *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(1):40–50.
52. Sauter G, Lee J, Bartlett JM et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations // *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1323–1333. doi:10.1200/JCO.2007.14.8197
53. Zhang H, Moisini I, Ajabnoor RM et al. Applying the New Guidelines of HER2 Testing in Breast Cancer // *Curr Oncol Rep*. 2020;22(5):51. doi:10.1007/s11912-020-0901-4
54. 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):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
55. Poupstis A, Swafe L, Patwardhan M, Stavrika C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations // *Front Oncol*. 2020;10:553080. doi:10.3389/onc.2020.553080
56. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer // *Lancet*. 2021;397(10286):1750–1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
57. Giugliano F, Crimini E, Tarantino P et al. First line treatment of BRAF mutated advanced melanoma: Does one size fit all? // *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102253. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102253
58. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin // *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. doi:10.1200/JCO.2012.47.7836
59. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06) // *Oncologist*. 2015;20(11):1312–9. doi:10.1634/theoncologist.2015-0161
60. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics // *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):2. doi:10.1186/s13045-020-01026-6
61. Nishida T, Yoshinaga S, Takahashi T, Naito Y. Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors // *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3158. doi:10.3390/cancers13133158
62. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial // *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935–946. doi:10.1016/S1470-2045(20)30269-2
63. Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer // *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1726. doi:10.3390/ijms22041726
64. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1272–1282. doi:10.1016/S1470-2045(16)30166-8
65. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes // *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151–167. doi:10.1038/nrclinonc.2017.175
66. Bradford D, Larkins E, Mushti SL et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions // *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2130–2135. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3558
67. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma // *Ann Oncol*. 2021:S0923–7534(21)01169-8. doi:10.1016/j.annonc.2021.04.012
68. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
69. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver? // *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100356. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100356
70. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study //

- Lancet Oncol. 2020;21(6):796–807. doi:10.1016/S1470-2045(20)30157-1
71. Subbiah V, Lassen U, Elez E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial // *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234–1243. doi:10.1016/S1470-2045(20)30321-1
  72. Silkin SV, Startsev SS, Krasnova ME et al. Complete Clinical Response of BRAF-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab, and Irinotecan // *J Gastrointest Cancer.* 2016;47(4):502–505. doi:10.1007/s12029-015-9792-2
  73. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations // *Cancer Discov.* 2018;8(7):812–821. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0229
  74. Lyou Y, Grivas P, Rosenberg JE et al. Hyperphosphatemia Secondary to the Selective Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor Infigratinib (BGJ398) Is Associated with Antitumor Efficacy in Fibroblast Growth Factor Receptor 3-altered Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma // *Eur Urol.* 2020;78(6):916–924. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.002
  75. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker // *Cancer Cell.* 2021;39(2):154–173. doi:10.1016/j.ccell.2020.10.001
  76. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
  77. Adashek JJ, Subbiah V, Kurzrock R. From Tissue-Agnostic to N-of-One Therapies: (R)Evolution of the Precision Paradigm // *Trends Cancer.* 2021;7(1):15–28. doi:10.1016/j.trecan.2020.08.009
  78. Wang X, Ricciuti B, Alessi JV et al. Smoking History as a Potential Predictor of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2021:djab116. doi:10.1093/jnci/djab116
  79. Viel A, Bruselles A, Meccia E et al. Specific Mutational Signature Associated with DNA 8-Oxoguanine Persistence in MUTYH-defective Colorectal Cancer // *EBioMedicine.* 2017;20:39–49. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.022
  80. Wang C, Gong J, Tu TY et al. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase  $\epsilon$  (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy // *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(3):404–415. doi:10.21037/jgo.2018.01.09
  81. Iyevleva AG, Imyaninov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14(1):17. doi:10.1186/s13053-016-0057-2
  82. Ladan MM, van Gent DC, Jager A. Homologous Recombination Deficiency Testing for BRCA-Like Tumors: The Road to Clinical Validation // *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1004. doi:10.3390/cancers13051004
  83. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers // *Nat Commun.* 2017;8(1):319. doi:10.1038/s41467-017-00388-9
  84. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes // *Nature.* 2019;571(7766):576–579. doi:10.1038/s41586-019-1382-1
  85. Sokolenko AP, Gorodnova TV, Bizin IV et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):439–450. doi:10.1007/s00280-021-04301-6
  86. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations // *N Engl J Med.* 2015;373(8):726–36. doi:10.1056/NEJMoa1502309
  87. Amodio V, Yaeger R, Arcella P et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Colorectal Cancer // *Cancer Discov.* 2020;10(8):1129–1139. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0187
  88. Stermer G, Rowe JM, Ofran Y. Efficacy and Safety Profile of Ivosidenib in the Management of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): An Update on the Emerging Evidence // *Blood Lymphat Cancer.* 2021;11:41–54. doi:10.2147/BLCTT.S236446
  89. Cerchione C, Romano A, Daver N et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia // *Front Oncol.* 2021;11:639387. doi:10.3389/fonc.2021.639387
  90. Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy // *Nat Rev Clin Oncol.* 2021. doi:10.1038/s41571-021-00521-0
  91. Ando Y, Iwasa S, Takahashi S et al. Phase I study of alpelisib (BYL719), an  $\alpha$ -specific PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors // *Cancer Sci.* 2019;110(3):1021–1031. doi:10.1111/cas.13923
  92. Langer CJ, Redman MW, Wade JL et al. SWOG S1400B (NCT02785913), a Phase II Study of GDC-0032 (Taselisib) for Previously Treated PI3K-Positive Patients with Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-MAP Sub-Study) // *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1839–1846. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.029
  93. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* 2017;357(6349):409–413. doi:10.1126/science.aan6733
  94. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1–10. doi:10.1200/JCO.19.02105
  95. Roviello G, D'Angelo A, Sciortino M et al. TRK fusion positive cancers: From first clinical data of a TRK inhibitor to future directions // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;152:103011. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103011
  96. Rohrberg KS, Lassen U. Detecting and Targeting NTRK Fusions in Cancer in the Era of Tumor Agnostic Oncology // *Drugs.* 2021;81(4):445–452. doi:10.1007/s40265-020-01459-w
  97. de Salins V, Loganadane G, Joly C et al. Complete response in anaplastic lymphoma kinase-rearranged oncocytic thyroid cancer: A case report and review of literature // *World J Clin Oncol.* 2020;11(7):495–503. doi:10.5306/wjco.v11.i7.495
  98. Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors // *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28220. doi:10.1002/psc.28220

99. Garcia-Pardo M, Ortega L, Fernández-Aceñero MJ et al. Molecular Profiling and Targeted Therapy in Cholangiocarcinoma: An Observational, Retrospective Multicenter Study // *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(2):814–818. doi:10.1007/s12029-021-00622-0
100. Robertson SJ, Orme L, Teixeira R et al. Evaluation of Crizotinib Treatment in a Patient With Unresectable GPOC-ROS1 Fusion Agminated Spitz Nevi // *JAMA Dermatol*. 2021;157(7):836–841. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0025
101. Cabel L, Fuerea A, Lacroix L et al. Efficacy of histology-agnostic and molecularly-driven HER2 inhibitors for refractory cancers // *Oncotarget*. 2018;9(11):9741–9750. doi:10.18632/oncotarget.24188
102. Takahashi K, Ishibashi E, Kubo T et al. A phase 2 basket trial of combination therapy with trastuzumab and pertuzumab in patients with solid cancers harboring human epidermal growth factor receptor 2 amplification (JUPITER trial) // *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21457. doi:10.1097/MD.00000000000021457
103. Massard C, Michiels S, Fert C et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial // *Cancer Discov*. 2017;7(6):586–595. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1396
104. Rodon J, Soria JC, Berger R et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial // *Nat Med*. 2019;25(5):751–758. doi:10.1038/s41591-019-0424-4
105. Sicklick JK, Kato S, Okamura R et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study // *Nat Med*. 2019;25(5):744–750. doi:10.1038/s41591-019-0407-5
106. Kato S, Kim KH, Lim HJ et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy // *Nat Commun*. 2020;11(1):4965. doi:10.1038/s41467-020-18613-3
107. Wheler JJ, Janku F, Naing A et al. TP53 Alterations Correlate with Response to VEGF/VEGFR Inhibitors: Implications for Targeted Therapeutics // *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2475–2485. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0196
108. Li AM, Boichard A, Kurzrock R. Mutated TP53 is a marker of increased VEGF expression: analysis of 7,525 pan-cancer tissues // *Cancer Biol Ther*. 2020;21(1):95–100. doi:10.1080/15384047.2019.1665956
109. Shirdarreh M, Aziza O, Pezo RC et al. Patients' and Oncologists' Knowledge and Expectations Regarding Tumor Multigene Next-Generation Sequencing: A Narrative Review // *Oncologist*. 2021. doi:10.1002/onco.13783
110. Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA-Analyzed Tumors // *Cell*. 2018;173(2):530. doi:10.1016/j.cell.2018.03.059
111. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes // *Nature*. 2020;578(7793):82–93. doi:10.1038/s41586-020-1969-6
112. Li Y, Roberts ND, Wala JA et al. Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes // *Nature*. 2020;578(7793):112–121. doi:10.1038/s41586-019-1913-9
113. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes // *Science*. 2013;339(6127):1546–1558. doi:10.1126/science.1235122
114. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression // *Science*. 2020;368(6487):eaaw5473. doi:10.1126/science.aaw5473
115. Irmisch A, Bonilla X, Chevrier S et al. The Tumor Profiler Study: integrated, multi-omic, functional tumor profiling for clinical decision support // *Cancer Cell*. 2021;39(3):288–293. doi:10.1016/j.ccell.2021.01.004
116. Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention // *Science*. 2020;369(6499):eabb9601. doi:10.1126/science.abb9601
117. Aleksakhina SN, Kashyap A, Imyanitov EN. Mechanisms of acquired tumor drug resistance // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188310. doi:10.1016/j.bbcan.2019.188310
118. Mueller KL, Theoret MR, Lemery SJ et al. Neoadjuvant Therapy for Melanoma: A U.S. Food and Drug Administration-Melanoma Research Alliance Public Workshop // *Clin Cancer Res*. 2021;27(2):394–401. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3285

Поступила в редакцию 15.10.2021 г.

G.A. Yanus<sup>1,2</sup>, A.G. Iyevleva<sup>1,2</sup>, S.N. Aleksakhina<sup>2</sup>,  
E.N. Imyanitov<sup>1,2,3</sup>

### Predictive molecular genetic tests in clinical oncology

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-Western Medical University, St Petersburg, Russia

Molecular genetic testing is an essential component of modern practical oncology. It is aimed at individualized therapy prescription and can significantly improve the life expectancy of patients. The analyzed molecular events include alterations affecting single genes (*EGFR*, *KRAS*, etc.), as well as integral characteristics of tumor genome, for example, total tumor mutation burden (TMB) or deficiency of certain types of DNA repair (microsatellite instability, homologous DNA recombination deficiency, etc.). The spectrum of clinically relevant genetic markers continues to expand, and some of them acquire the status of “agnostic”, i.e., applicable to tumors of various origin. As a consequence, there is a trend toward substitution of individual gene testing with the use of multigene panels allowing simultaneous assessment of all significant predictive markers.

**Key words:** predictive biomarkers, adenocarcinoma, cancer, targeted therapy, molecular diagnostics, review