

Научная статья

УДК 616-006.04

EDN: <https://elibrary.ru/XDMZBL>

---

---

## Молекулярно-генетические маркеры при солидных злокачественных новообразованиях: методы диагностики, препараты для таргетной терапии

Сергей Николаевич Феденев<sup>1✉</sup>, Жан Викторович Пермикин<sup>2</sup>,  
Елена Владимировна Кудрявцева<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

✉ [onde.trodde@gmail.com](mailto:onde.trodde@gmail.com)

**Аннотация.** В статье представлен краткий обзор современных научных взглядов на проблему подбора таргетной терапии при солидных злокачественных новообразованиях. Основным преимуществом применения таргетных препаратов (по сравнению со стандартными химиотерапевтическими протоколами) является направленное воздействие на патогенетические механизмы развития злокачественных новообразований и, соответственно, более низкая токсичность. Тем не менее, несмотря на доступность в клинической медицине возможностей генетического тестирования опухолей и применения различных таргетных препаратов, злокачественные опухоли на поздних стадиях до сих пор занимают лидирующие позиции среди причин смерти. Сохраняется потребность в поиске новых мишеней для таргетной терапии и разработке новых таргетных препаратов, которые позволят добиться в лечении онкологических больных значительно больших успехов, вплоть до полного элиминирования опухолевой популяции.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, EGFR, BRAF, химиотерапия, протоонкогены

**Для цитирования:** Феденев С. Н., Пермикин Ж. В., Кудрявцева Е. В. Молекулярно-генетические маркеры при солидных злокачественных новообразованиях: методы диагностики, препараты для таргетной терапии // Вестник УГМУ. 2023. № 2. С. 28–40. EDN: <https://elibrary.ru/XDMZBL>.

Original article

---

---

## Molecular Genetic Markers in Solid Malignant Neoplasms: Diagnostic Methods, Drugs for Targeted Therapy

Sergey N. Fedenev<sup>1✉</sup>, Zhan V. Permikin<sup>2</sup>, Elena V. Kudryavtseva<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Medical Cellular Technologies, Ekaterinburg, Russia

✉ onde.trodde@gmail.com

**Abstract.** The article presents a brief review of modern scientific views on the problem of selecting targeted therapy for solid malignant neoplasms. The main advantage of using targeted drugs (compared to standard chemotherapeutic protocols) is the targeted effect on the pathogenetic mechanisms of the development of malignant neoplasms and, accordingly, lower toxicity. Nevertheless, despite the availability in clinical medicine of the possibilities of genetic testing of tumors and the use of various targeted drugs, malignant tumors in the late stages still occupy a leading position among the causes of death. There is still a need to search for new targets for targeted therapy and the development of new targeted drugs that will make it possible to achieve significantly greater success in the treatment of cancer patients, up to the complete elimination of the tumor population.

**Keywords:** targeted therapy, EGFR, BRAF, chemotherapy, proto-oncogenes

**For citation:** Fedenev SN, Permikin ZV, Kudryavtseva EV. Molecular genetic markers in solid malignant neoplasms: Diagnostic methods, drugs for targeted therapy. *Bulletin of USMU*. 2023;(2):28–40. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/XDMZBL>.

**Введение.** В настоящее время быстрое развитие области таргетной терапии злокачественных новообразований достигнуто за счет совершенствования методов молекулярно-генетической диагностики, позволивших достичь глубокого понимания генетических причин онкогенеза [1–6]. Основным преимуществам таргетных препаратов (по сравнению со стандартными химиотерапевтическими протоколами) является воздействие на патогенетические механизмы развития злокачественных новообразований и, соответственно, более низкая токсичность. Принимая во внимание узконаправленное действие таргетных препаратов на конкретные этапы канцерогенеза, стоит отметить, что их применение должно быть обосновано лабораторным подтверждением наличия в опухолевой популяции соответствующих маркеров [1, 3]. В целях повышения доступности диагностики Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) разработало национальную программу «Совер-

шенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», благодаря которой с 1 ноября 2011 г. любой практикующий онколог может бесплатно отправить материал своего пациента на молекулярно-генетическое исследование. Программа действует и по сей день, а перечень исследуемых генов постоянно пополняется [3, 7].

**Цель** — изучить актуальную информацию о молекулярных маркерах онкологических заболеваний и методах их выявления для подбора таргетной противоопухолевой терапии.

**Материалы и методы.** В обзор включены статьи преимущественно за последние 10 лет, содержащие сведения о молекулярных мишенях и методах их выявления для последующего проведения таргетной терапии онкологических заболеваний.

**Результаты исследования.** Одной из наиболее широко распространенных теорий о причинах злокачественной трансформации клеток является генетическая теория о накоплении герминативных (наследуемых) и соматических (приобретенных) мутаций в протоонкогенах и генах-супрессорах опухолей [1, 5, 6, 8–10]. Предполагается, что для малигнизации в клетке должно произойти не менее 6–10 последовательных мутаций, способствующих канцерогенезу [6]. В нормальных условиях протоонкогены регулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку, кодируя факторы роста, цитоплазматические сигнальные белки, рецепторы, факторы транскрипции и апоптоза. Нарушение регулирования функций протоонкогенов, обусловленное мутациями, приводит к гиперэкспрессии протоонкогена, что способствует неконтролируемой клеточной пролиферации за счет различных механизмов.

В то же время в геноме присутствуют гены супрессоры опухолевого роста. К их функциям относится супрессия гетерохронического («в неправильное время») и гетероэктопического («в неправильном месте») митоза [8]. Одним из механизмов канцерогенеза являются мутации, приводящие к инактивации генов-супрессоров. Предрасполагающими факторами являются генетическая нестабильность, нарушения функции репарации ДНК, повреждающее действие экзогенных и эндогенных канцерогенных факторов [5, 11]. Именно генетическая нестабильность в какой-либо популяции клеток сейчас рассматривается как основное звено, необходимое для появления опухоли, позволяющее накапливаться мутационному фону в клетках. В результате появляется клетка, обладающая повышенной выживаемостью, автономностью от регуляции роста, аутоиндуцированной пролиферацией и невосприимчивостью к факторам апоптоза [1, 3–5, 7, 12–14].

По мере пролиферации, в т. ч. от химиотерапии, в опухолевой популяции продолжают накапливаться повреждения ДНК (мутационная эволюция), вследствие чего новообразование обретает новые свойства и зачастую устойчивость к проводимой терапии [3, 6, 7].

Применение молекулярно-генетических методов исследования злокачественных опухолей используется для оценки инвазивности новообразования, лекарственной устойчивости, мутационной гетерогенности, прогноза метастазирования, мониторинга динамики опухолевого процесса, а также для планирования назначения тех или иных таргетных препаратов и их дозировки. Таким же образом можно определить степень риска малигнизации и предпринять превентивные меры до появления заболевания [1, 3, 6, 7, 12].

Геномное изучение опухолей и определение онкомаркеров с тем или иным клиническим значением осуществляется в рамках программы «Атлас ракового генома» (АРГ; *англ.* The Cancer Genome Atlas, TCGA). Проект запущен в 2006 г. На сегодняшний момент в этой программе охарактеризовано более 20 000 первичных злокачественных новообразований, охватывающих 33 типа рака, и сопоставлено со здоровыми тканями [10].

Используемые в онкологической практике методы диагностики опухолевых маркеров некоторые авторы делят на две основных группы [1, 12, 15].

Первая группа — это методы, ориентирующиеся на количество тех или иных белков, в т. ч. мутантных, по которым можно делать вывод об уровне экспрессии соответствующего гена. К таким можно отнести иммуногистохимические и иммуноцитологические методы (иммуноферментный анализ (ИФА), реакция иммунофлуоресценции (РИФ), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) и т. д.), многоцветную проточную цитометрию (МПЦ), тандемную масс-спектрометрию (ТМС), вестерн-блоттинг и т. д. Методы определения продуктов экспрессии генов уже давно используются во многих областях практической медицины и отличаются широкой доступностью. В онкологии иммуногистохимические исследования традиционно применялись для определения гистогенеза образований со степенью дифференцировки, не позволяющей отнести их к какой-либо ткани по морфологическим признакам [1, 6, 12, 15–17].

Вторая группа — молекулярно-генетические и цитогенетические методы, позволяющие непосредственно определять генные, хромосомные и геномные мутации. К таким методам относят стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (*англ.* fluorescence *in situ* hybridization, FISH), различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирование ДНК по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование нового поколения (*англ.* Next Generation Sequencing, NGS), сравнительную геномную гибридизацию (*англ.* Comparative Genome Hybridization, CGH), микрочипирование и т. д. [6, 12, 13]. Наибольшее распространение в настоящее время среди них имеет метод ПЦР [1, 7]. Доступность метода обусловлена низкой себестоимостью исследования по сравнению с большинством других перечисленных технологий. Высокопроизводительное секвенирование методом нового поколения используется для выявления мутаций, которые сложно обнаружить с помощью стандартных методов исследования.

Результаты высокопроизводительного секвенирования позволяют исследовать значительные участки генома. Такой метод обладает высокой аналитической ценностью и, вероятно, в скором времени станет одним из ключевых методов для выявления чувствительности опухоли к таргетной терапии [5, 16–19]. Однако высокая стоимость и сложность интерпретации полученных результатов пока не позволяют использовать его в рутинной клинической практике [16, 19]. Другим перспективным методом является микрочипирование, к преимуществам которого также можно отнести быстроту исследования (от 4–6 ч до 1 суток), возможность одномоментной оценки состояния множества диагностически значимых генов. Однако в настоящее время коммерческая доступность наборов чипов невысока, а их информативность варьирует в зависимости от производителя [2, 20, 21]. Флуоресцентная гибридизация *in situ* позволяет обнаружить геномные, хромосомные и генные мутации. Достоинствами метода является возможность определить наличие мутаций при неизвестном гене-партнере, в отличие от метода ПЦР, относительная быстрота выполнения исследования [16, 17, 22].

Далее в качестве примера будут рассмотрены мутации, клинически значимые для таргетной терапии опухолей различных локализаций.

Рецептор эпидермального фактора роста (*англ.* Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), он же человеческий эпидермальный рецептор 1 (*англ.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 1, HER1), — один из наиболее изученных элементов сигнального пути клеточной пролиферации [23]. EGFR является одним из четырех членов семейства HER и кодирует белок, являющийся важным в сигнальном каскаде, необходимом для развития и роста эпителиальной ткани. Ген EGFR локализован на коротком плече 7-й хромосомы (7p12), и его продукт состоит из С-концевого внутриклеточного домена, обладающего тиразинкиназной активностью, гидрофобного трансмембранного домена и внеклеточного лиганд-связывающего участка. Генные мутации EGFR чаще всего ассоциированы с немелкоклеточным раком легкого (НМРК), раком толстой кишки, молочной железы, яичника, предстательной железы и желудка и глиобластомой. В европейской популяции этот онкомаркер выявляется в 5–15% случаев злокачественных новообразований (ЗНО), в российской популяции — этот показатель составляет около 20%. Высокая экспрессия EGFR при карциномах шейки матки, мочевого пузыря, а также при раке головы и шеи коррелирует с низкой общей выживаемостью [3, 4, 7, 12, 14, 24, 25].

Стандартной таргетной терапией I линии при наличии мутации EGFR в 19-м и 21-м экзонах (в этих экзонах происходят до 90% всех мутаций EGFR) являются тирозинкиназные ингибиторы I поколения с обратимым механизмом действия — gefitinib и erlotinib [24, 26]. В одном из рассмотренных метаанализов авторы, основываясь на результатах сравнительного анализа 60 исследований, пришли к выводу, что в конечном итоге почти у всех

пациентов, получавших гефитиниб и эрлотиниб, развилась резистентность к этим препаратам [25]. К причинам неэффективности таргетной терапии EGFR+ карцином часто относят мутацию T790M, обеспечивающую неэффективность взаимодействия между молекулами лекарственного препарата и мишени таргетной терапии. Также, по некоторым данным, способность уходить от лекарственного ответа может быть связана с внутриклеточным перераспределением EGFR [23, 25, 27]. В терапии I линии можно использовать и препараты II и III поколений — афатиниб и осимертиниб [26]. Афатиниб — необратимый ингибитор тирозинкиназы II поколения. Общая выживаемость пациентов при приеме афатиниба дольше по сравнению с препаратами первого поколения. Осимертиниб (III поколение) примечателен тем, что является эффективным в том числе при наличии мутации T790M и поэтому часто используется для преодоления лекарственной устойчивости [25–27].

В дополнение к ингибиторам тирозинкиназы для увеличения времени до прогрессирования используются блокаторы фактора роста эндотелия сосудов (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) — рамуцирумаб и бевацизумаб. Их механизм действия заключается в ингибировании лигандиндуцированной пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [26].

Ген киназы анапластической лимфомы (*англ.* Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK), расположенный на коротком плече 2-й хромосомы (2p23), кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор. ALK является трансмембранным тирозинкиназным рецептором со схожей структурой с EGFR. Образование химерной тирозинкиназы с участием ALK приводит к активации ряда внутриклеточных каскадов, сподвигающих клетку к индуцированной пролиферации. Мутации ALK встречаются у 3–7% людей с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [16, 17, 24]. Помимо НМРЛ перестройки ALK встречаются в плоскоклеточном раке пищевода, колоректальном раке, раке молочной железы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, воспалительных миофибратических опухолях [3, 7, 16, 17].

Точечные мутации гена ALK, такие как C1156Y, L1196M, G1269A, F1174L, I151Tins, L1152R, S1206Y, I1171T, G1202, D1203N и V1180L, ответственны за развитие лекарственной устойчивости к ингибиторам тирозинкиназ [16].

Еще одной терапевтической мишенью является протоонкоген 1 гена рецепторной тирозинкиназы (ROS1), расположенный на длинном плече 6-й хромосомы (6q22.1). Экспрессия ROS1 запускает каскад, регулирующий выживаемость, пролиферацию и рост клеток. Киназный домен ROS1 гомологичен на 70% киназному домену ALK. Онкогенные перестройки с участием ROS1 выявляются у 1–2% пациентов с НМРЛ. Кроме того, гиперэкспрессия или мутации этого онкомаркера также могут быть выявлены при других типах рака: глиобластомах, воспалительных миофибратических опухолях, холангиокарциномах, раке яичников, желудка, колоректальном раке, ангиосаркоме, шпидоидной меланоме [19, 22].

Протоонкоген MET расположен на 7-й хромосоме и кодирует рецептор тирозинкиназы (с-MET), который, соединяясь с фактором роста гепатоцитов (*англ.* Hepatocyte Growth Factor, HGF), активирует каскадный путь, запускающий клеточную пролиферацию, миграцию и ангиогенез. Онкомаркер MET встречается примерно в 2,5% случаев солидных опухолей [28]. В 1,4–21,0% случаев причиной вторичной резистентности рака легкого к терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR является амплификация этого гена. Чаще всего ассоциирован с раком почки, яичников, желудка, пищевода и является предиктором неблагоприятного прогноза [3, 29, 30]. В России MET не входит в перечень онкомаркеров, рекомендованных к тестированию при раке легкого [28], в руководстве Американского общества клинической онкологии (*англ.* The American Society of Clinical Oncology, ASCO) от 2018 г. MET рекомендуется к назначению в составе крупных панелей или при отрицательных результатах тестирования на EGFR, ALK, BRAF и ROS1 [20].

Кризотиниб, ингибитор киназы анапластической лимфомы, стал первым таргетным препаратом, одобренным для лечения распространенного НМРЛ с мутациями в ALK/ROS1/MET [16, 21]. В настоящее время преимущественно используется при транслокациях в гене ROS1 [19, 22, 24, 26]. Церитиниб и алектиниб являются более мощными ингибиторами киназ и позволяют увеличить общую выживаемость пациентов с наличием транслокаций с участием гена ALK в сравнении с кризотинибом [16, 17, 21, 26].

BRAF кодирует белок B-raf (серин/треонинкиназа), активирующий каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), который, в свою очередь, регулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание. B-raf является одним из трех белков протоонкогенной серин/треониновой протеинкиназы (RAF) [10]. Подавляющее большинство онкогенных мутаций происходит в 15-м экзоне в кодоне 600, наиболее часто встречается вариант с заменой валина на глутамат — мутация BRAF V600E. Выяснено, что гетерозиготные мутации в этом кодоне приводят к значительному повышению активности киназы, приводя к онкогенному эффекту [31]. Онкогенный BRAF встречается во множестве разнообразных новообразований, таких как меланома (почти 60% из BRAF+), папиллярная карцинома щитовидной железы, колоректальный рак, НМРЛ (5–8%), карциномы головы и шеи, множественная миелома, волосатоклеточный лейкоз, стромальные опухоли, доброкачественные невусы, зубчатые полипы, лангергансоклеточный гистиоцитоз [3, 10, 12, 31].

При мутациях BRAF V600E, V600K, V600D применяется комбинация из двух ингибиторов RAF-киназ — дабрафениба и траметиниба. Монотерапия в отношении опухолей с такой мутацией не обеспечивает долгосрочного улучшения выживаемости, поскольку часто развивается резистентность из-за реактивации пути MAPK [10, 26].

В последние десятилетия стало уделяться особое внимание значению микро-РНК (mi-R) в канцерогенезе. Одной из основных функций

микро-РНК является регуляция биосинтеза белка. Микро-РНК являются одним из компонентов мультипротеинового РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (*англ.* RNA-induced Silencing Complex, RISC). В этом комплексе микро-РНК, комплементарная матричной РНК, может активировать комплекс и таким образом супрессировать трансляцию, индуцируя распад матричной РНК-мишени. Поскольку микро-РНК задействованы в важных функциях клетки, среди микро-РНК есть те, которые осуществляют онко-супрессорное действие, и те, которые могут функционировать как онкогенные, способствуя инициации, прогрессированию и метастазированию злокачественного новообразования [1, 6, 9, 25].

Экспрессия микро-РНК обладает прогностическим значением, однако определение маркеров микро-РНК в настоящее время имеет ограниченное применение, т. к. их уровень варьируется в зависимости от многих факторов. Кроме того, таргетные препараты, нацеленные на микро-РНК, сегодня не используются в клинической практике. MRX34, синтетический аналог микро-РНК miR-34, проходит I фазу клинических испытаний. Ингибитор miR-21 также по сей день исследуется. В связи с этим исследование микро-РНК в опухолевой ткани в наше время может иметь преимущественно прогностическое и научное значение [1, 6, 9, 25].

Несмотря на то, что таргетные препараты блокируют какое-либо из звеньев канцерогенеза [3], их клинический эффект в некоторых случаях ограничивается увеличением времени до дальнейшего прогрессирования опухолевого заболевания. В то же время, например, таргетные препараты, а именно ингибиторы тирозинкиназ при острых лейкозах с транслокацией t(9;22)/BCR::ABL1 в комбинации с химиотерапией, приводят к выздоровлению в значительной части случаев [4, 23]. Во многом это обусловлено генетической гетерогенностью новообразований. В пределах одной опухолевой ткани сосуществуют популяции клеток с разнообразными генетическими и фенотипическими особенностями, с разными активными онкогенами или их комбинацией. Сохраняющаяся генетическая нестабильность способствует изменению генетического профиля опухоли с течением времени, увеличивая мутационную неоднородность. Особенно это может наблюдаться в сравнении первичного образования с метастатическими очагами. Еще одна существующая проблема — это то, что в материал для генетического исследования попадает лишь часть опухоли, в результате чего какие-либо клинически значимые онкогены могут остаться вне поля зрения. И, к сожалению (но закономерно), противоопухолевое лечение — как за счет химиотерапии или иммунотерапии, так и за счет таргетных препаратов — является фактором отбора клеточного пула, обладающего наибольшей выживаемостью и резистентностью, ограничивая дальнейшие возможности для терапевтического воздействия [3, 6, 10, 12].

Для своевременной модификации назначений необходимо проводить молекулярно-генетический контроль эффективности терапии [3]. Согласно



клиническим рекомендациям от 2021 г., мониторинг должен осуществляться 1 раз в 2–3 месяца или по клиническим показаниям [26].

Лазерная захватывающая микродиссекция — метод биопсии, позволяющий выделять отдельные клетки с минимальным повреждением, благодаря чему для молекулярно-генетического исследования может быть получен материал на основании морфологических различий в исследуемом фрагменте опухоли. Это позволяет получить более информативный результат о содержащихся генетических мишенях в конкретном образце опухоли [3, 6, 32].

При подробном представлении о генетическом профиле опухоли появляются основания о рассмотрении возможности мультитаргетного подхода к терапии, т. е. ингибировании нескольких сигнальных путей для сочетанного воздействия на опухолевую популяцию. Такой подход рекомендуется как более эффективный. Для широкого применения принципа сочетанной таргетной терапии необходим доступ к технологиям молекулярно-генетического исследования [3].

**Заключение.** Несмотря на доступность в клинической медицине возможностей генетического тестирования опухолей и применения различных таргетных препаратов, злокачественные опухоли на поздних стадиях до сих пор занимают лидирующие позиции среди причин смерти. Сохраняется потребность в поиске новых мишеней для таргетной терапии и разработке новых таргетных препаратов, которые позволят добиться в лечении онкологических больных значительно больших успехов, вплоть до полного элиминирования опухолевой популяции.

#### Список источников

1. Костюк С. А. Диагностическое и прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров онкогенеза и эффективности противоопухолевой терапии // Медицинские новости. 2016. № 7. С. 2–7. URL: <https://clck.ru/34p2s7> (дата обращения: 01.04.2023).
2. Мамаев Н. Н., Гудожникова Я. В., Горбунова А. В. Гиперэкспрессия гена WT1 при злокачественных опухолях системы крови: теоретические и клинические аспекты (обзор литературы) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016. Т. 9, № 3. Р. 257–264. DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-257-264>.
3. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии / П. А. Гервас, Н. В. Литвяков, Н. О. Попова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55. URL: <https://clck.ru/34p39t> (дата обращения: 31.03.2023).

4. Хвастунов Р. А., Скрыпникова Г. В., Усачев А. А. Таргетная терапия в онкологии // *Лекарственный вестник*. 2014. Т. 8, № 4 (56). С. 3–10. URL: <https://clck.ru/34p39Z> (дата обращения: 31.03.2023).
5. Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Qian, Y. Gong, Z. Fan [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. 2020. Vol. 13, No. 1. P. 130. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00958-3>.
6. Зборовская И. Б. Современные стратегии исследования маркеров опухолевого роста в клинической практике // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014. Т. 1, № 2. С. 4–15. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2014.1.2.4-15>.
7. Вадиахметова Ч. Х., Гарайшина А. А., Сакаева Д. Д. Изучение роли молекулярно-биологических маркеров для клинического применения в онкологии // *Креативная хирургия и онкология*. 2013. № 3. С. 24–28. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-24-28>.
8. Майборода А. А. Гены и белки онкогенеза // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 2. С. 132–138. URL: <https://clck.ru/34p3HK> (дата обращения: 21.02.2023).
9. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer / Z. A. Syeda, S. S. S. Langden, C. Munkhzul [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 5. P. 1722. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051723>.
10. Zaman A., Wu W., Bivona T. G. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future // *Cancers*. 2019. Vol. 11, No. 8. P. 1197. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11081197>.
11. Reprogramming normal cells into tumour precursors requires ECM stiffness and oncogene-mediated changes of cell mechanical properties / T. Panciera, A. Citron, D. Di Biagio [et al.] // *Nature Materials*. 2020. Vol. 19, No. 7. P. 797–806. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0615-x>.
12. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники / Н. Е. Торопова, Е. В. Закамова, Ю. Ю. Тетерина [и др.] // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015. Т. 17, № 2–3. P. 690–696. URL: <https://clck.ru/34p3RF> (дата обращения: 31.03.2023).
13. Гимаева Р. Р., Исмагилова Р. К., Габелко Д. И. Мутации в генах как пусковой механизм канцерогенеза // *Вестник современной клинической медицины*. 2020. Т. 13, № 5. С. 57–61. DOI: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(5\).57-61](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(5).57-61).
14. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer // *Molecular Oncology*. 2018. Vol. 12, № 1. P. 3–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>.

15. Иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы диагностики онкологических заболеваний (обзор литературы) / В. М. Семенов, Е. С. Пашинская, В. В. Поляржин [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16, № 2. С. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.2.15>.
16. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) / X. Du, Y. Shao, H.-F. Qin // *Thoracic Cancer*. 2018. Vol. 9, Iss. 4. P. 423–430. DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>.
17. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC) / B. Golding, A. Luu, R. Jones, A. M. Vilorio-Petit // *Molecular Cancer*. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0810-4>.
18. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group / F. Mosele, J. Remon, J. Mateo [et al.] // *Ann Oncol. England*. 2020. Vol. 31, No. 11. P. 1491–1505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.
19. Lin J. J., Shaw A. T. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. 2017. Vol. 12, No. 11. P. 1611–1625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.002>.
20. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology / N. I. Lindeman, P. T. Cagle, D. L. Aisner [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018. Vol. 142, Iss. 3. P. 321–346. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>.
21. Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого / Е. В. Реутова, Л. В. Лактионова, Д. Т. Маринов [и др.] // *Медицинский совет*. 2020. № 9. С. 176–181. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-176-181>.
22. ROS1-dependent cancers — biology, diagnostics and therapeutics / A. Drilon, C. Jenkins, S. Iyer [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021. Vol. 18, Iss. 1. P. 35–55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0408-9>.
23. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis / L. Paz-Ares, D. Soulières, I. Melezínek [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010. Vol. 14, Iss. 1–2. P. 51–69. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00991.x>.
24. Гарин А. М., Базин И. С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира // *Российский онкологический журнал*. 2016. Т. 21, № 1–2. С. 11–17. DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2015-21-1-11-17>.

25. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer / X. Liu, P. Wang, C. Zhang, Zh. Ma // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 30. P. 50209–50220. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16854>.
26. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России ; Российское общество клинической онкологии. Москва, 2021. URL: <https://clck.ru/34p6uk> (дата обращения: 21.02.2023).
27. Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With De Novo EGFR (T790M)-Mutant NSCLC / H.-R. Park, T. M. Kim, Y. Lee [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. 2021. Vol. 16, Iss. 11. P. 1859–1871. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.013>.
28. Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14-м экзоне MET: клиническое наблюдение / М. О. Мандрина, В. В. Бредер, М. В. Иванов [и др.] // *Медицинский совет*. 2021. № 9. С. 154–159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-154-159>.
29. MET-dependent solid tumours — molecular diagnosis and targeted therapy / R. Guo, J. Luo, J. Chang [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020. Vol. 17, Iss. 9. P. 569–587. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0377-z>.
30. Mo H.-N., Liu P. Targeting MET in cancer therapy // *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2017. Vol. 3, Iss. 3. P. 148–153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.06.002>.
31. Ritterhouse L. L., Barletta J. A. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review // *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2015. Vol. 32, Iss. 5. P. 400–408. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2015.02.010>.
32. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection / B. D. Lehmann, B. Jovanović, X. Chen [et al.] // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, Iss. 6. P. e0157368. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>.

### Информация об авторах

**Сергей Николаевич Феденев** — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [onde.trodde@gmail.com](mailto:onde.trodde@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2064-2498>.

**Жан Викторович Пермикин** — руководитель Лаборатории глубокого молекулярного профилирования генетических детерминант онкогематологических заболеваний у детей и обоснования мишеней для таргетной терапии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач клинической лабораторной диагностики, Областная детская клиническая боль-

ница (Екатеринбург, Россия); научный сотрудник центра специализированных видов медицинской помощи, Институт медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). E-mail: permikin.z@yandex.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-4989>.

**Елена Владимировна Кудрявцева** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

### Information about the authors

**Sergey N. Fedenev** — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: [onde.trodde@gmail.com](mailto:onde.trodde@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2064-2498>.

**Zhan V. Permikin** — Head of the Youth Scientific Laboratory of Deep Molecular Profiling of Genetic Determinants of Oncohematological Diseases in Children and Substantiation of Targets for Targeted Therapy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia); Research Officer, Institute of Medical Cellular Technologies (Ekaterinburg, Russia). E-mail: [permikin.z@yandex.com](mailto:permikin.z@yandex.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-4989>.

**Elena V. Kudryavtseva** — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.