

Андреев Д. А.¹, Завьялов А. А.^{1,2}

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ЦЕНТРА ПО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (НИДЕРЛАНДЫ)

¹ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», 123098, Москва, Россия

Введение. В последнее десятилетие наблюдается «прорывное» развитие научных представлений о роли геномных и иммунных факторов в опухолевой прогрессии. Выбор противоопухолевой терапии на практике всё чаще определяется молекулярными сигнатурами, а не только органной принадлежностью очага (или гистологическими свойствами опухоли). Актуальной и важной научно-практической задачей является изучение успешного опыта организации Центров по персонализированному лечению рака (CPCT).

Цель: анализ 10-летнего опыта работы клинического Центра по персонализированному лечению рака в Нидерландах.

Материалы и методы. Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах, включённых в инфраструктуру пространства сети интернет. В поисковых запросах использовались слова: *personalized cancer therapy/treatment, cancer, targeted therapy* и др. Анализировали результаты, опубликованные в 2021—2022 гг.

Результаты. В исследовательском проекте Центра собираются данные о пациентах с метастатическим раком, для которых предусмотрено назначение противоопухолевого лечения в рамках стандартной практики. Система накапливает различные сведения об опухолевой ДНК, мутациях и аномалиях в ДНК, результатах лечения (исходы), а также других важных клинических характеристиках, включая индивидуальные особенности течения опухолевого процесса. Все зарегистрированные параметры сохраняются в цифровой базе данных и доступны для проведения научных исследований в открытом режиме при соблюдении условий анонимизации первичных записей.

Обсуждение и выводы. Работа CPCT в сочетании с более глубоким геномным анализом ДНК пациентов (в том числе неопухолевой ДНК) будет способствовать разработке системы принятия врачебных решений, касающихся ранней диагностики и персонализированного выбора противоопухолевой терапии. Прогресс в этой области приведёт к появлению более совершенных методов переоценки биологических образцов, накопленных в биобанках, что улучшит понимание подходов к индивидуализации лечения, создаст опорные точки для поиска новых лекарств.

Ключевые слова: организация онкологической помощи; персонализация; злокачественные опухоли; молекулярные маркеры; геномные исследования; индивидуализированная противоопухолевая терапия

Для цитирования: Андреев Д. А., Завьялов А. А. Опыт организации работы Центра по персонализированному лечению злокачественных новообразований (Нидерланды). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(спецвыпуск):961—965. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-961-965>

Для корреспонденции: Андреев Дмитрий Анатольевич; e-mail: andreevda@zdrav.mos.ru

Andreev D. A.¹, Zavyalov A. A.^{1,2}

EXPERIENCE IN ORGANIZING THE WORK OF THE CENTER FOR PERSONALIZED TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS (NETHERLANDS)

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russia;

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 123098, Moscow, Russia

Introduction. In the last decade, there has been a «breakthrough» development of scientific approaches to the assay of genomic and immune factors underlying anti-cancer treatment efficiency. The choice of antitumor therapy in practice is increasingly determined by molecular signatures, and not only by the specificity of organ tumor originated from (or by the histological properties of the tumor). An urgent and important scientific and practical task is to study the successful experience of organizing Centers for Personalized Cancer Treatment (CPCT).

Aim: analysis of the 10-year experience of the Clinical Center for Personalized Cancer Treatment in the Netherlands.

Materials and methods. Data were extracted from the internet databases using keywords: *personalized cancer therapy / treatment, cancer, targeted therapy* etc.

Results. The Center's research project collects data on patients with metastatic cancer who are eligible for anticancer treatment as part of standard practice. The system accumulates various information about tumor DNA, mutations and abnormalities in DNA, treatment results (outcomes), as well as other important clinical characteristics, including individual tumor process. Registered parameters are stored in a digital database and are available for scientific research.

Discussion and Conclusions. CPCT consider the possibilities for the more in-depth genomic analysis of patient DNA (including non-tumor DNA) in the future in order to improve the medical decision making regarding early diagnosis and personalized choice of anticancer therapies. Rapid progress will lead to the emergence of more advanced methods for re-evaluating biological samples accumulated in biobanks, that will facilitate the understanding the pillars of personalized anti-cancer treatment approaches as well as create an additional bases for the new drug development.

Keywords: organization of oncological care, malignant neoplasms, molecular markers, genomic studies, individualized antitumor therapy

For citation: Andreev D. A., Zavyalov A. A. Experience in organizing the work of the Center for personalized treatment of malignant neoplasms (Netherlands). *Problemi socialnoi gigiyeni, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2022;30(Special Issue):961—965 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-961-965>

For correspondence: Dmitry A. Andreev; e-mail: andreevda@zdrav.mos.ru

Source of funding. The research had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 22.03.2022

Accepted 13.05.2022

Введение

В последнее десятилетие наблюдается «прорывное» развитие научных представлений о роли геномных и иммунных факторов в опухолевой прогрессии. Разработано и внедряется в клиническую практику множество инновационных инструментов — таргетных препаратов, воздействующих на конкретные молекулярные мишени, участвующие, в том числе в формировании специфического иммунитета. Новые опции лекарственной терапии хорошо себя зарекомендовали при лечении пациентов с распространённым опухолевым процессом, когда стандартные схемы лечения уже мало эффективны. При этом появляется необходимость в преодолении эффектов «ускользания опухоли» от действия лекарственной терапии, проведении обоснованного персонализированного подбора схемы лечения, которая может оказаться эффективной в сложившейся клинической ситуации.

Современные знания о геномике злокачественных новообразований свидетельствуют о необходимости кардинальной трансформации парадигмы обоснования выбора алгоритмов противоопухолевой лекарственной терапии с переходом от подбора лечения, основанного на изучении (органный) типа опухоли, к генно-направленной, гистологически независимой (гистологически агностической) терапии, назначаемой с учётом результатов определения биомаркеров [1]. Следовательно, выбор терапии на практике будет прежде всего определяться молекулярными сигнатурами, а не только органной принадлежностью очага (или гистологическими свойствами опухоли). Например, при раке яичников и раке молочной железы в случае выявления однотипных мутаций могут оказаться эффективными одинаковые виды таргетной терапии. Кроме того, проведение геномного анализа позволяет более адекватно установить гистологическое (органный) происхождение опухолевых клеток, в основном при опухолях из невыявленного первичного очага, поскольку различные виды рака обладают характерными для них генетическими маркерами/свойствами. Применение этой медицинской технологии одновременно облегчает выбор базового вектора лечения [2].

Выполнен ряд исследований в области персонализированной медицины с инновационным дизайном и применением технологий секвенирования нового поколения (NGS). Оказалось, что генетические изменения, в частности, в метастазах на поздних стадиях рака, характеризуются уникальными свойствами, которые не соответствуют в полной мере кластерным свойствам органа происхождения первичного очага.

Сформировались комплексные научные представления, позволяющие рассматривать злокачественные новообразования как «болезнь генома». Очаги распространённого рака (метастатические отсевы) содержат крайне сложные отличительные генетические и иммунные сигнатуры. В связи с этим для достижения наилучшего ответа на лекарственную терапию выбор лечения должен быть максимально персонализированным [1].

Автоматизация, многократное увеличение скорости, производительности и снижение себестоимости выполнения технологий полногеномного анализа привели к широкомасштабной реализации инициатив, связанных с созданием центров по персонализированному лечению злокачественных новообразований (Clinical Center for Personalized Cancer Treatment — CPCT) в разных странах мира [2, 3]. По доступным на сегодня сведениям, база, составленная при участии Нидерландского CPCT, является крупнейшим в мире хранилищем результатов полногеномного анализа опухолевых биоптатов, полученных у пациентов с метастатическим раком.

Конечная цель обширного научного проекта нидерландского CPCT заключается в разработке возможностей для оказания каждому онкологическому больному максимально персонализированной, целесообразной и наиболее эффективной онкологической помощи. Поставленные задачи достигаются путём организации исследований, координации сбора и депонирования биоматериала с тщательной оценкой характеристик ДНК (преимущественно), клинических сведений и проведённой терапии у пациентов с метастатическими опухолями [4].

Кроме того, опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах в целом является показательным на мировом и региональном уровнях. В этой стране отмечается крайне высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями (особенно часто встречаются рак молочной железы, меланомы, рак кишечника [5]), при этом значения ассоциированной онкологической смертности близки к усреднённым показателям для стран Евросоюза [5–7].

Таким образом, анализ 10-летнего опыта работы CPCT в Нидерландах является актуальной и важной научно-практической задачей в свете дальнейшего совершенствования организации онкологической помощи на межрегиональном уровне.

Материалы и методы

Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской платформы MEDtalks.nl (Нидерланды) [3], PubMed/Medline и поисковой системы Google. В поисковых запросах использовали слова: personalized cancer ther-

apy/treatment, cancer, targeted therapy и др. Анализировали результаты, опубликованные в 2021—2022 гг.

Результаты

СРСТ в Нидерландах основан в январе 2012 г. и функционирует совместно с Hartwig Medical Foundation, специализирующемся на выполнении анализа ДНК и аккумулирующим в цифровой базе геномные характеристики пациентов с опухолевыми заболеваниями со всего мира (вовлечены лидирующие онкологические центры) [8]. СРСТ является исследовательским консорциумом, сгенерированным на начальном этапе в результате сотрудничества между тремя ведущими онкологическими центрами в Нидерландах: Нидерландским институтом рака имени А. Левенгука, Онкологическими институтами в Erasmus MC и UMC-Utrecht. На текущий момент в исследование вовлечены не менее 44 аффилированных центров, оказывающих помощь свыше 80% пациентам онкологического профиля в Нидерландах [4].

В исследовательском проекте СРСТ собираются данные о пациентах с метастатическим раком, для которых предусмотрено назначение стандартного противоопухолевого лечения. Система накапливает сведения об опухолевой ДНК, мутациях и аномалиях в ДНК, результатах лечения (исходы), а также других важных клинических характеристиках, включая особенности течения опухолевого процесса. Все зарегистрированные параметры сохраняются в цифровой базе данных и доступны для проведения научных исследований в открытом режиме при соблюдении условий анонимизации первичных записей. В период до 2020 г. включительно в исследовании приняли участие около 6,8 тыс. пациентов (планируется набрать всего около 7,5 тыс. историй лечения пациентов) [3, 4].

В первые годы реализации проекта СРСТ основное внимание уделялось конструированию опорной базы данных для обеспечения возможности проведения последующих клинических исследований. В период с июля 2018 г. по май 2019 г. исследования сфокусировались на определённом числе алгоритмов лечения. Были определены виды злокачественных опухолей, для диагностики которых в обозримой краткосрочной перспективе ожидается выявление предиктивных биомаркеров, обладающих значительной клинической ценностью, с точки зрения их внедрения в стандартные диагностические процедуры. Реализация данного подхода отразилась на снижении числа пациентов, регистрируемых в базе, по сравнению с 2017 г. Следующая фаза исследований СРСТ, стартовавшая с 01.06.2019, посвящалась отдельным когортам пациентов. Когорта включала группу пациентов с определённой онкопатологией, получавших специфическое лечение. Эти когорты дополняют текущую базу данных ещё большим набором сведений, что расширяет их применимость с научными целями [3, 4].

С 2019 г. открыт набор в две когорты [4]:

- 1) для пациентов с метастатическим РПЖ, получавших абиратерон;
- 2) для пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, лечившихся пембролизумабом.

В 2020 г. основана новая когорта в рамках исследования с участием пациентов, страдающих метастатическим раком поджелудочной железы, получавших лечение по схеме FOLFIRINOX в связи с проведением клинического исследования PEGASUS. В дальнейшем СРСТ провело консультации с различными заинтересованными сторонами, стремясь увеличить число когорт, открываемых в год для участия в исследованиях.

В 2019 г. СРСТ начало отбор клинических данных с целью дальнейшего улучшения качества клинической информации в цифровой базе. В данных, собираемых в повседневной практике в 44 больницах, встречались ошибки и погрешности. Сведения в первую очередь проверялись на логический аспект (например, хронология ввода данных), а затем данные рафинировались в зависимости от результатов проверки целостности медицинских записей (например, незарегистрированное лечение пациента с определённой онкопатологией). К концу 2021 г. было запланировано завершение «проработки» данных.

Формирование биобанка в СРСТ имеет некоторые особенности. Весь биологический материал, оставшийся после проведения первичного ДНК-анализа, сохраняется. В случае получения соответствующего разрешения со стороны пациента биологический материал может быть предоставлен для других исследований. В 2020 г. и ранее учёные активно использовали этот материал. Предполагалось перенести и перерегистрировать большую часть депонированного биологического (оставшегося) материала в количестве более 20 тыс. образцов из UMC-Utrecht в головное онкологическое учреждение — Нидерландский институт рака им. А. Левенгука в Амстердаме [4].

Одним из способов получения актуальных научных представлений о связи исходов с проведённым лечением, характеристиками пациентов и характеристиками опухолевого процесса является интеграция баз данных. В проекте GENONCO реализуется объединение баз данных СРСТ-02, Интегрального онкологического центра и PALGA. Соединение баз данных осуществляется одновременно с анализом рисков для данных и выполнением мер по обеспечению защищённости чувствительной медицинской информации, в том числе с использованием технологии «переименования».

В 2020 г. завершён сбор анкет, касающихся оценки роли медицинских технологий на основе NGS в определении целесообразности и ценности алгоритмов иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого на распространённых стадиях. Путём письменного анкетирования пациентов предпринимается попытка определения характеристик больных, получающих существенную пользу от

внедрения технологий выбора иммунотерапии на основе анализа данных NGS [4].

СРСТ активно участвует в исследованиях, проводимых в области практической онкологии с применением депонированного материала, полученного из реальной клинической практики [9]. Важным общим научным проектом, проводимым с участием СРСТ, стала реализация протоколов повторного «открытия» применимости известных и зарегистрированных противоопухолевых средств с последующим расширением/пересмотром клинических показаний и алгоритмов для их назначения (DRUP-studie). В проект включают пациентов с распространённым или метастатическим раком, для лечения которых исчерпаны все доступные стандартные опции химиотерапии. В DRUP-studie пациентам назначают таргетные препараты (off-label) в зависимости от индивидуальных характеристик их опухолевых клеток. Такие препараты уже зарегистрированы в Нидерландах, хотя в стандартных назначениях они применяются для лечения пациентов с другими видами злокачественных новообразований [10].

Гипотетически многие дополнительные опции назначения противоопухолевого лечения (в перспективе многократное увеличение числа возможных режимов для отдельных видов рака) на основе уже существующих лекарственных средств могут быть разработаны с применением анализа результатов геномных исследований опухолевых тканей [11]. Подавляющее большинство возможных биомаркер-обоснованных и, главное, эффективных алгоритмов персонализированного применения хорошо известных лекарств ещё предстоит изучить [11].

Обсуждение

Опыт организации процедур накопления данных и научные проекты СРСТ обеспечивают построение глобального фундамента для проведения исследований. Это приводит к новым уникальным открытиям. Клинические разработки СРСТ лежат в основе индивидуализированного выбора методов онкопрофилактики, подбора целесообразной противоопухолевой терапии, пересмотра алгоритмов назначения уже созданных лекарств, что обеспечивает ощутимое увеличение ожидаемой продолжительности и качества жизни онкологических больных. Разнонаправленность научных исследований СРСТ способствует формированию полноценной концепции, отражающей роль трансмиссии и приобретения геномных нарушений в инициации и прогрессировании рака [3].

Например, развитие научных представлений о генотоксических эффектах привычных микроорганизмов (в составе микробиоты) [12] и других факторов открывает новые направления в исследованиях способов ранней социально-гигиенической профилактики рака [13], поиске информативных методов онкодиагностики, а также в создании эффективных противоопухолевых средств с принципиально новыми механизмами действия. Кроме того, исследование в сфере токсикогенетики ещё раз подтвер-

ждают, что роль «нарушений генома» в этиологии и патогенезе рака является несомненной.

Последующие амбиции СРСТ направлены на организацию проспективных исследований, в которых пациентам с метастазами назначается персонализированное лечение на основе изучения результатов анализа ДНК, а именно — полногеномного секвенирования. Наиболее передовой областью применения данной медицинской технологии стала терапия рака предстательной железы.

Следует ожидать, что дальнейшее «продвижение» в практику оказания онкологической помощи методов целостного матричного молекулярного анализа, не только геномики, но и транскриптомики, протеомики, метаболомики и т. д., приведёт к очевидному улучшению результатов онкодиагностики в повседневной реальности. Комбинирование технологий молекулярных и лучевых исследований создаёт предпосылки для проведения углублённых разработок в области радиогеномики [14]. Метод основан на изучении корреляций между наличием определённых биомаркеров у пациента и, часто, малозаметными признаками на диагностических изображениях. Например, показана возможность применения лучевой диагностики с целью определения наличия терапевтически важных биомаркеров у онкологических больных [15]. Такая медицинская технология позволяет выполнять быструю, неинвазивную и малозатратную диагностику у пациентов, основанную на алгоритмах автоматизированного анализа.

С целью поэтапной реализации перспективных исследований в рамках задач по выявлению эффективных алгоритмов целесообразного противоопухолевого лечения необходимо продолжить совершенствование программ забора и депонирования биоматериала. Отдельные авторы высказываются в пользу организации забора материала в биобанки до начала активного лечения, в определённые согласованные временные точки, в том числе на каждом из этапов пересмотра и смены опций лечения, при серьёзном изменении состояния пациента и т. д. [16].

Специалисты СРСТ высказываются в пользу более глубокого геномного анализа ДНК пациентов в будущем с целью разработки системы принятия врачебных решений, касающихся персонализированного выбора видов противоопухолевой терапии, её режимов и оптимальной продолжительности в зависимости от прогнозируемой по результатам молекулярного анализа вероятности наступления нежелательных явлений и их тяжести у конкретного пациента [2]. Рассматриваются перспективы раннего выявления бессимптомного рака на основе анализа циркулирующей ДНК в образцах крови, взятых при рутинных обследованиях, например в поликлинике [2].

Это может повысить результативность исследований рака. Бурный прогресс [17] приведёт к появлению более совершенных методов переоценки биологических образцов, накопленных в биобанках, что

улучшит понимание подходов к индивидуализации лечения, создаст опорные точки для поиска новых лекарств [18].

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsimberidou A. M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm // *Cancer Treat. Rev.* 2020. Vol. 86. P. 102019.
2. Sleijfer S. Podcast (voormalig voorzitter bestuur stichting CPCT): Wat heeft DNA te maken met kanker? 2022. URL: <https://lnkd.in/dG6wPxx> (дата обращения 17.05.2022).
3. MEDtalks, Voest E., Cuppen E., Sleijfer S. et al. 10 jaar Center for Personalized Cancer Treatment. 2022. URL: <https://www.medtalks.nl/cpct10jaar> (дата обращения 17.05.2022).
4. Stichting CPCT. Jaarverslag 2020. URL: <https://www.cpct.nl/wp-content/uploads/2021/04/Jaarverslag-2020-versie-definitief-met-verklaring.pdf> (дата обращения 17.05.2022).
5. Risk en Business, van Stigt Thans J. Europese vergelijking: Meer kanker in Nederland dan in andere EU-landen. 2020. URL: <https://www.riskenbusiness.nl/nieuws/claims/europese-vergelijking-meer-kanker-in-nederland-dan-in-andere-eu-landen/> (дата обращения 11.08.2022).
6. Андреев Д. А. Анализ опыта оценки качества медицинской деятельности в онкологии на примере стран Западной Европы. 2020. URL: <https://niioz.ru/news/zapis-i-itogi-vebinara-niiozmm-dzm-po-voprosam-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-v-onkologicheskoy-/> (дата обращения 11.08.2022).
7. European Commission. Cancer burden statistics and trends across Europe. 2020. URL: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/%0A> (дата обращения 21.10.2020).
8. Hartwig Medical Foundation. Onze visie op de toekomst van diagnostiek van patienten met kanker. 2022. URL: <https://youtu.be/IM-Qb8B3aSPU> (дата обращения 17.05.2022).
9. Het Center for Personalized Cancer Treatment. Publicaties. URL: <https://www.cpct.nl/onderzoekers/publicaties/> (дата обращения 23.05.2022).
10. CPCT. Drug Rediscovery Protocol DRUP studie. 2022. URL: <https://www.cpct.nl/studie-info/> (дата обращения 18.05.2022).
11. Priestley P., Baber J., Lolkema M. P. et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours // *Nature*. 2019. Vol. 575, N 7781. P. 210—216.
12. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A. et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E. coli // *Nature*. 2020. Vol. 580, N 7802. P. 269—273. DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8
13. Tsunematsu Y., Hosomi K., Kunisawa J. et al. Mother-to-infant transmission of the carcinogenic colibactin-producing bacteria // *BMC Microbiol.* 2021. Vol. 21, N 1. P. 235.
14. Hoshino I., Yokota H. Radiogenomics of gastroenterological cancer: The dawn of personalized medicine with artificial intelligence-based image analysis // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2021. Vol. 5, N 4. P. 427—435.
15. Рожкова Н. И., Боженко В. К., Бурдина И. И. и др. Радиогеномика рака молочной железы — новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. 2020. № 20. С. 21—29.
16. Davis I., Morgans A. IRONMAN: International Registry for Men with Advanced Prostate Cancer. URL: <https://www.apccc.org/file-admin/files/2019/apccc2019/slides/IRONMAN.pdf> (дата обращения 22.05.2022).
17. van Riet J., Saha C., Strepis N. et al. CRISPRs in the human genome are differentially expressed between malignant and normal adjacent to tumor tissue // *Commun. Biol.* 2022. Vol. 5, N 1. P. 338.

18. Lopez-Guerrero J. A., Mendiola M., Perez-Fidalgo J. A. et al. Prospective real-world gynaecological cancer clinical registry with associated biospecimens: a collaborative model to promote translational research between GEICO and the Spanish Biobank Network // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 8. P. 1965.

Поступила 22.03.2022
Принята в печать 13.05.2022

REFERENCES

1. Tsimberidou A. M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 2020; 86: 102019.
2. Sleijfer S. Podcast (voormalig voorzitter bestuur stichting CPCT): Wat heeft DNA te maken met kanker? 2022. URL: <https://lnkd.in/dG6wPxx> (data of access: 17.05.2022).
3. MEDtalks, Voest E., Cuppen E., Sleijfer S. et al. 10 jaar Center for Personalized Cancer Treatment. 2022. URL: <https://www.medtalks.nl/cpct10jaar> (data of access: 17.05.2022).
4. Stichting CPCT. Jaarverslag 2020. URL: <https://www.cpct.nl/wp-content/uploads/2021/04/Jaarverslag-2020-versie-definitief-met-verklaring.pdf> (data of access: 17.05.2022).
5. Risk en Business, van Stigt Thans J. Europese vergelijking: Meer kanker in Nederland dan in andere EU-landen. 2020. URL: <https://www.riskenbusiness.nl/nieuws/claims/europese-vergelijking-meer-kanker-in-nederland-dan-in-andere-eu-landen/> (data of access: 11.08.2022).
6. Andreev D. A. Analysis of the experience of assessing the quality of medical activity in oncology on the example of Western European countries. 2020. URL: <https://niioz.ru/news/zapis-i-itogi-vebinara-niiozmm-dzm-po-voprosam-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-v-onkologicheskoy-/> (data of access: 11.08.2022). (In Russ.)
7. European Commission. Cancer burden statistics and trends across Europe. 2020. URL: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/%0A> (data of access: 21.10.2020).
8. Hartwig Medical Foundation. Onze visie op de toekomst van diagnostiek van patienten met kanker. 2022. URL: <https://youtu.be/IM-Qb8B3aSPU> (data of access: 17.05.2022).
9. Het Center for Personalized Cancer Treatment. Publicaties. URL: <https://www.cpct.nl/onderzoekers/publicaties/> (data of access: 23.05.2022).
10. CPCT. Drug Rediscovery Protocol DRUP studie. 2022. URL: <https://www.cpct.nl/studie-info/> (data of access: 18.05.2022).
11. Priestley P., Baber J., Lolkema M. P. et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature*. 2019; 575(7781): 210—216.
12. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A. et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E. coli. *Nature*. 2020; 580(7802): 269—273. DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8
13. Tsunematsu Y., Hosomi K., Kunisawa J. et al. Mother-to-infant transmission of the carcinogenic colibactin-producing bacteria. *BMC Microbiol.* 2021; 21(1): 235.
14. Hoshino I., Yokota H. Radiogenomics of gastroenterological cancer: the dawn of personalized medicine with artificial intelligence-based image analysis. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2021; 5(4): 427—435.
15. Rozhkova N. I., Bozhenko V. K., Burdina I. I. et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). *Meditinskiy alfavit*. 2020; (20): 21—29. (In Russ.)
16. Davis I., Morgans A. IRONMAN: International Registry for Men with Advanced Prostate Cancer. URL: <https://www.apccc.org/file-admin/files/2019/apccc2019/slides/IRONMAN.pdf> (data of access: 22.05.2022).
17. van Riet J., Saha C., Strepis N. et al. CRISPRs in the human genome are differentially expressed between malignant and normal adjacent to tumor tissue. *Commun. Biol.* 2022; 5(1): 338.
18. Lopez-Guerrero J. A., Mendiola M., Perez-Fidalgo J. A. et al. Prospective real-world gynaecological cancer clinical registry with associated biospecimens: a collaborative model to promote translational research between GEICO and the Spanish Biobank Network. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(8): 1965.