

Пациент: ТЕСТ ТЕСТ			
Заказ:	Дата регистрации: 09.08.2024		
Дата рождения: 10.10.1980	Возраст: 43 г.	Пол: Ж	
ЛПУ: Образец результата		Код ЛПУ: 99991264	

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Дата взятия биоматериала:	
Заявка: 7020373518	Материал: Парафиновые блоки и гистологические стекла
Исследование: FoundationOne CDx	

Параметр	Результат
FoundationOne CDx	Выполнено (см. вложение)

Комментарий: Результат данного генетического исследования содержит информацию по геномному профилю опухоли пациента, опухолевой мутационной нагрузке, информацию о выявленных мутациях и отклонениях, указания по выбору таргетных препаратов, ассоциированных с молекулярными изменениями в опухоли, а также рекомендации по релевантным клиническим испытаниям, в которых пациент может принять участие (получение лечения препаратами, находящимися на стадии клинических исследований)»

ВНИМАНИЕ: Оригинальный файл заключения выдаётся на английском языке.
 Если вам потребуется перевод документа на русский язык, в том числе нотариально заверенный, вы можете направить запрос **медицинской организации, с которой заключали договор на оказание платной медицинской услуги.** Срок выполнения перевода — **до 12 рабочих дней.**

Результат лабораторного исследования не является диагнозом, интерпретация результатов проводится с учетом клинических проявлений и данных анамнеза.

Лицензия № Л041-01137-77/00311104 от 19.01.2017 г.
 ISO 9001:2015 сертификат соответствия №RU.097A.00415, действителен до 19.10.2025
 ГОСТ Р ИСО 15189-2015 (ISO 15189:2012) сертификат соответствия №РОСС RU.32101.04ЖЗА1.209, действителен до 20.10.2025

ИТОГОВЫЙ РЕЗУЛЬТАТ Врач КЛД: Станкевич Л. И.

Страница 1 из 38

Дата готовности результата: 09.08.2024 17:30

Дата печати результата: 09.08.2024 17:30:55 **Результат выдал:**

подпись



ОБ АНАЛИЗЕ: FoundationOne® CDx — это метод на основе секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS), позволяющий идентифицировать геномные находки в сотнях генов, связанных с онкологическими заболеваниями.

Номер теста

ПАЦИЕНТ

ЗАБОЛЕВАНИЕ: недифференцированный рак
носоглотки и околоносовых пазух
ИМЯ:
ДАТА РОЖДЕНИЯ:
ПОЛ: мужской
НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: не указан

ВРАЧ

НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ:
МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ:
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ:
НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ:
ПАТОЛОГОАНАТОМ:

ОБРАЗЕЦ

ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: полость носа
НОМЕР ОБРАЗЦА:
ТИП ОБРАЗЦА: блок
ДАТА ВЗЯТИЯ: 2 июня 2019 года
ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН: 27 апреля 2020 года

Геномные сигнатуры

Мутационная нагрузка опухоли — 43 мут/Мб
Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)

Генные мутации

Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.

BRCA1 — E733*
PIK3CA — R93W
ARID1A — R1461*
RAD54L — S495*
RICTOR — амплификация
APC — Q767*
CDH1 — S851*, Q610*, перестройка экзона 13
CREBBP — E1557*
FGF10 — амплификация
KDM6A — E496*

12 препаратов одобрены в 42 клинических исследованиях

0 препаратов с отсутствием ответа

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ

Мутационная нагрузка опухоли — 43 мут/Мб

10 исследований, см. стр. 21

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)

ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)	ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)
Нет	Атезолизумаб
	Авелумаб
	Цемиплимаб
	Дурвалумаб
	Ниволумаб
	Пембролизумаб

Отсутствует терапия или клинические исследования. См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам.

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ	ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)	ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)
BRCA1 — E733*	Нет	Нирапариб Олапариб Рукапариб Талазопариб
10 исследований , см. стр. 24		
PIK3CA — R93W	Нет	Эверолимус Темсиролимус
10 исследований , см. стр. 25		
ARID1A — R1461*	Нет	Нет
8 исследований , см. стр. 23		
RAD54L — S495*	Нет	Нет
10 исследований , см. стр. 27		
RICTOR — амплификация	Нет	Нет
6 исследований , см. стр. 29		

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ БЕЗ СООБЩЁННЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Более подробная информация о биологической и клинической значимости, включая прогностическое и диагностическое значение, герминальный характер мутаций, связь с потенциальной чувствительностью к химиотерапии, содержится в разделе, посвящённом генным мутациям.

APC — Q767*	Стр. 9
CDH1 — S851*, Q610*, перестройка экзона 13	Стр. 10
CREBBP — E1557*	Стр. 10
FGF10 — амплификация	Стр. 11
KDM6A — E496*	Стр. 12

ПРИМЕЧАНИЕ: выявленные геномные мутации могут быть ассоциированы с активностью определённых зарегистрированных препаратов; тем не менее, для лекарственных средств, перечисленных в данном отчёте, могут иметься переменные клинические доказательства при таком типе опухоли, как у конкретного пациента. Списки препаратов и клинических исследований в данном отчёте могут не быть полными и всеобъемлющими. Ни препараты, ни исследования, приведённые в отчёте, не перечислены в порядке потенциальной или прогнозируемой эффективности для данного пациента или в порядке уровня доказательств для типа опухоли данного пациента. Этот отчёт следует рассматривать и использовать в качестве дополнительного источника информации, но не как единственную основу терапевтических решений. Все терапевтические решения являются полной и окончательной ответственностью лечащего врача, и врачи должны изучать одобренную Инструкцию по медицинскому применению для каждого препарата.

Препараты, описанные в данном отчёте, могут быть зарегистрированы путём централизованной процедуры ЕС или национальной процедуры в одной из стран ЕС. Национально были одобрены препараты, перечисленные далее (не ограничиваясь ими), и они могут не быть доступными во всех странах ЕС: третиноин, анастрозол, бикалутамид, ципротерон, эксеместан, флутамид, гозерелин, летрозол, лейпрорелин, трипторелин.

Номер теста

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ**Геномная сигнатура**
Мутационная нагрузка опухолиКатегория
43 мут/Мб**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основе клинических доказательств при солидных опухолях, повышенная TMB может быть ассоциирована с более высокой чувствительностью к препаратам иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1 [1-3] и PD-1 [1-4]. Более высокая TMB также была связана с повышением частоты объективных ответов и общей выживаемости при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек в исследованиях многих видов злокачественных опухолей [1-4]. При анализе нескольких типов солидных опухолей было отмечено, что у пациентов с высокой TMB ($\geq 16-20$ мут/Мб) отмечалась более выраженная клиническая польза монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию [5], или пациентами с более низкой TMB [2]. Кроме того, более высокая TMB значительно ассоциирована с улучшением общей выживаемости при терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с распространенными солидными опухолями 9 видов [1]. Тем не менее, в исследовании KEYNOTE 158 отмечалось значительное улучшение ЧОО в крупной когорте пациентов с TMB ≥ 10 мут/Мб по сравнению с пациентами с TMB < 10 с различными солидными злокачественными опухолями, и такие же результаты были получены в исследованиях KEYNOTE 028 и 012 [4]. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что у пациентов с TMB ≥ 10 мут/Мб может отмечаться клиническая польза ингибиторов PD-1/PD-L1.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Медиана TMB при недифференцированном раке носоглотки и околоносовых пазух составляет 2,7 мутаций на мегабазу (мут/Мб), а высокая TMB (> 20 мут/Мб) отмечается в 1,9% случаев [6]. Прогностическая значимость TMB при раке носоглотки и околоносовых пазух неясна (PubMed, декабрь 2019 года).

КРАТКИЙ ОБЗОР

Мутационная нагрузка опухоли (TMB) — это показатель числа замен оснований, кодирующих соматические белки, а также мутаций в виде инсерций / делеций в образце опухоли. На TMB влияют различные причины, включая воздействие таких мутагенов, как ультрафиолетовое излучение при меланоме [7-8] и сигаретный дым при раке лёгкого [9-10], мутации в корректирующих доменах ДНК-полимераз, кодируемых генами POLE и POLD1 [11-15], а также микросателлитная нестабильность (MSI) [11,14-15]. Уровень TMB в данном образце может быть ассоциирован с чувствительностью к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 при различных видах солидных злокачественных опухолей [2-4].

Геномная сигнатура
Микросателлитный статусКатегория
Стабильный (MS-Stable)**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основании клинических данных вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1 [16-18], включая зарегистрированные препараты ниволумаб и пембролизумаб [19], значительно ниже для опухолей с микросателлитной стабильностью (MSS), чем для опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Согласно результатам ретроспективного анализа 361 пациента с солидными опухолями, получавшего пембролизумаб, у 3% пациентов были опухоли MSI-H, и среди них частота объективных ответов (ЧОО) была значительно выше, чем среди пациентов без MSI-H (70% и 12%, соответственно, $p=0,001$) [20].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Номер теста

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ

Высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H) наблюдается с высокой частотой при раке эндометрия (16-33%) [21-28], колоректальном раке (10-15%) [14,18,29-31] и раке желудка (12-35%) [32-35], а с более низкой частотой при многих других типах опухолей, в том числе при раке пищевода [36], тонкой кишки [37-41], гепатобилиарном раке [42-48], раке предстательной железы [49-51] и раке мочевых путей [52-54]. Прогностическая значимость MSI при раке носоглотки неизвестна (PubMed, октябрь 2019 года).

КРАТКИЙ ОБЗОР

Микросателлитная нестабильность (MSI) — это состояние генетической гипермутабельности, при котором формируется чрезмерное количество мутаций в виде кратких инсерций / делеций в геноме; в целом это происходит в микросателлитных последовательностях ДНК и обусловлено дефицитом механизма репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) ДНК в опухоли [31]. Дефектная репарация ошибочно спаренных оснований и последующая микросателлитная нестабильность развиваются в результате генетической или эпигенетической инактивации одного из белков сигнального пути MMR, в первую очередь MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 [31,55-56]. Данный образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS), что эквивалентно клиническому определению опухоли MSS, то есть опухоли с отсутствием мутаций в изученных микросателлитных маркерах [30,57-58]. Статус MSS указывает на сохранный механизм репарации ошибочно спаренных оснований и в типичных случаях коррелирует с неизменной экспрессией всех белков семейства MMR [30-31,56,58].

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИГен
BRCA1Мутация
E733*Номер транскрипта
NM_007294Эффект в последовательности кодирования
2197G>T**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

Мутации, которые инактивируют BRCA1 или BRCA2, могут способствовать чувствительности к ингибиторам PARP [59-76] или ингибиторам ATR [77-78]. Сообщалось о клинических ответах на ингибиторы PARP у пациентов с герминальными или соматическими мутациями BRCA1/2 [60,65,68,75-76], а также у пациентов с опухолями, резистентными к препаратам платины или рефрактерными [59,64,71,74]. В исследовании I фазы для оценки монотерапии ингибитором WEE1 препаратом AZD1775, в котором участвовали 9 пациентов с солидными опухолями с мутациями BRCA1/2, у 2 пациентов с мутациями BRCA1 (1 с серозной карциномой яичника и 1 с плоскоклеточным раком полости рта) был достигнут частичный ответ, а у третьей пациентки с серозной карциномой яичника и мутациями BRCA1 и TP53 произошло уменьшение опухоли на 14% до прогрессирования заболевания [79]. В исследовании фазы I монотерапии ингибитором ATR препаратом BAY1895344, у 2 пациенток с вредоносными мутациями BRCA1 и рефрактерным к препаратам платины раком брюшины или яичника был достигнут ЧО или длительная СЗ [80]. В других исследованиях фазы I комбинированной терапии у пациентки с карциномой яичника с мутацией BRCA1 пролонгированная СЗ отмечалась при применении ингибитора ATR берзосертиба в комбинации с топотеканом [77]; у другой пациентки с раком яичника, рефрактерным к препаратам платины и ингибиторам PARP, с инактивирующей герминальной мутацией BRCA1 отмечался ЧО при применении берзосертиба с карбоплатином [81]; у третьей пациентки с тройным негативным РМЖ с мутацией BRCA1 был достигнут ЧО на ингибитор ATR цераласертиб в комбинации с олапарибом [82]. В доклинических исследованиях инактивации BRCA1/2 при Т-клеточном остром лимфолейкозе [83], карциноме яичника [84] и тройном негативном РМЖ [85] отмечалось уменьшение жизнеспособности клеток и повышение повреждений ДНК во время терапии ингибитором ATR; это дополнительно указывает на чувствительность клеток с инактивацией BRCA1 к ингибиторам ATR.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации BRCA1 не были выявлены ни в одном из 96 образцов аденокарциномы верхних дыхательно-пищеварительных путей, проанализированных в базе данных COSMIC (май 2020 года) [86]. В исследовании рака носоглотки сообщалось об ограниченной корреляции между экспрессией BRCA1 и выживаемостью без отдаленных метастазов [87]. В доклиническом исследовании клеток рака носоглотки, резистентных к цисплатину, сообщалось, что деплеция BRCA1 восстанавливает чувствительность к цисплатину [88].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Белок, кодируемый BRCA1, участвует в поддержании геномной стабильности, включая репарацию ДНК, контрольную точку клеточного цикла и сегрегацию хромосом [89]. Мутации BRCA1, нарушающие кольцевидный домен «цинковых пальцев» (аминокислоты 24–65) или домены BRCT (аминокислоты 1642–1855), как наблюдаемые в данном случае, прогнозируемо приводят к потере функции [90-92]. Мутация, наблюдаемая в данном случае, является одним из вариантов BRCA1, описанных в базе данных ClinVar как патогенные герминальные мутации (по данным экспертной панели или многочисленных сторон без конфликта между ними), связанных с синдромом наследственного рака молочной железы и яичника (ClinVar, ноября 2019 года) [93]. Дополнительный анализ на герминальные мутации может потребоваться, чтобы определить, является ли мутация в данном случае соматической или герминальной. Инактивирующие герминальные мутации BRCA1 или BRCA2 ассоциированы с аутосомно-доминантным наследственным раком молочной железы и яичника [94-95]; риск рака молочной железы и яичника за всю жизнь у носительниц мутаций BRCA1/2 достигает 87% и 44%, соответственно [96]. Сообщалось также о повышении риска других видов злокачественных опухолей, в том числе желудка, поджелудочной железы, предстательной железы и колоректального рака, с частотой 20–

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

60% [97]. Расчётная распространённость неблагоприятных герминальных мутаций BRCA1/2 в общей популяции составляет от 1:400 до 1:800, а в популяции евреев ашкенази распространённость примерно в 10 раз выше [96,98-103]. В соответствующем клиническом контексте рекомендуется тестирование на герминальные мутации BRCA1.

Ген

PIK3CA

Мутация

R93W

Номер транскрипта

NM_006218

Эффект в последовательности кодирования

277C>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Клинические и доклинические данные для различных типов опухолей указывают, что активирующие мутации PIK3CA могут говорить о чувствительности к терапии, воздействующей на PI3K или АКТ [104-105]. На основании данных клинической пользы у пациентов с мутациями PIK3CA и доклинических данных, опухоли с мутациями PIK3CA могут также отвечать на ингибиторы mTOR, включая эверолимус и темсиролимус [106-111]. В исследовании фазы I двойного ингибитора киназ PI3K/mTOR апитолисиба у 79% (11 из 14) пациентов с распространёнными солидными опухолями с мутациями PIK3CA отмечался контроль заболевания при применении рекомендованной для исследований фазы II дозы (частичный ответ у 3 из 14, стабилизация заболевания у 8 из 14) [112]. Ингибитор пан-PI3K бупарлисиб обладал ограниченной активностью в качестве монотерапии при опухолях с мутациями PIK3CA [113-116]. Селективные по отношению к PI3K-альфа ингибиторы, например, алпелисиб, или такие сберегающие PI3K-бета, как таселисиб, могут обладать более широким терапевтическим интервалом, чем ингибиторы пан-PI3K [105]. При распространённых солидных опухолях с мутациями PIK3CA алпелисиб и таселисиб позволяли достичь низкой частоты объективных ответов (от 0% [0 из 55] до 6% [7 из 111]), но высокой частоты контроля заболевания (от 55% [36 из 55] до 58% [64 из 111]) [117]. Ингибиторы АКТ ипатасертиб и капивасертиб также изучались при раке молочной железы. В двух исследованиях фазы II сообщалось об улучшении выживаемости без прогрессирования при добавлении ипатасертиба (9,0 по сравнению с 4,9 месяцами, HR = 0,44) или капивасертиба (9,3 по сравнению с 3,7 месяцами, HR = 0,30) к паклитакселу при метастатическом трижды негативном раке молочной железы с мутациями PIK3CA/AKT1/PTEN, по сравнению с паклитакселом в комбинации с плацебо [118]. Об ответах на капивасертиб также сообщалось у пациенток с раком молочной железы с мутациями PIK3CA (3 из 15) в более раннем исследовании [119]. Тем не менее, в исследовании фазы I сообщалось об отсутствии пользы в отношении ВБП у пациенток с ER+/HER2-метастатическим раком молочной железы с мутациями PIK3CA при добавлении капивасертиба к паклитакселу по сравнению с паклитакселом с плацебо (10,9 и 10,8 месяца) [120]. Активация PIK3CA может приводить к резистентности HER2-таргетной терапии; при HER2-позитивных опухолях с мутацией PIK3CA может потребоваться комбинированное ингибирование HER2 и сигнального пути PI3K [121-125].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

В двух исследованиях мутации PIK3CA сообщались в 4,9-9,6% случаев карциномы носоглотки [126-127], а в нескольких исследованиях сообщалось о частой амплификации или избыточной экспрессии PIK3CA при раке носоглотки, но о нечастых мутациях PIK3CA [128-133]. Амплификация и экспрессия PIK3CA отмечается в 20% и 44% случаев рака носоглотки, соответственно [134]. Мутации PIK3CA отмечаются в 9% случаев рака головы и шеи (COSMIC, июня 2019 года). В одном исследовании мутации PI3K преобладали при распространённом ПКРГШ стадии 4 и были ассоциированы с прогрессированием опухоли [135]. Амплификация PIK3CA была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при ПКРГШ [136-138]. Амплификация PIK3CA ассоциирована с более агрессивным течением рака носоглотки [130], хотя в другом исследовании сообщалось, что мутации PIK3CA не влияли на специфичную для данного заболевания выживаемость [126].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

PIK3CA кодирует p110-альфа, то есть каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Сигнальный путь PI3K участвует в передаче клеточных сигналов, регулирующих ряд критически важных функций клеток, включая их рост, пролиферацию, дифференцировку, подвижность и выживание [139-140]. Мутации PIK3CA, описанные как активирующие, как в данном случае, считаются онкогенными [135,141-158].

Ген

ARID1A

Мутация

R1461*

Номер транскрипта

NM_006015

Эффект в последовательности кодирования

4381C>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует терапия, зарегистрированная для случаев мутаций или потери ARID1A при злокачественных опухолях. Тем не менее, на основании ограниченных клинических и доклинических данных, инактивирующие мутации ARID1A могут приводить к чувствительности к ингибиторам ATR, например, препарату M6620; у 1 пациента с мелкоклеточным раком легкого с мутацией ARID1A развился частичный ответ при лечении препаратом M6620 в комбинации с топотеканом [77,159]. На основании ограниченных доклинических данных исследований рака яичника, инактивация ARID1A может указывать на чувствительность к ингибиторам EZH2 [160-161], которые в настоящее время изучаются в клинических исследованиях. В других исследованиях сообщалось, что потеря ARID1A может активировать сигнальный путь PI3K-AKT и быть связана с чувствительностью к ингибиторам этого сигнального пути [162-164]. Потеря экспрессии ARID1A ассоциирована с резистентностью к химиотерапии на основе платины у пациенток со светлоклеточным раком яичника [165-166] и к 5-фторурацилу (5-FU) в линиях клеток колоректального рака [167].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации ARID1A особенно часто встречаются при светлоклеточном раке яичника (46-50%), карциномах яичника и эндометрия матки (24-44%), а также холангиокарциноме (27%); они также сообщались с частотой до 27% при раке желудка, аденокарциноме пищевода, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфоме Беркитта у детей, гепатоцеллюлярном раке, колоректальном раке (KPP) и уротелиальном раке (COSMIC, cBioPortal, 2019) [168-173]. Потеря ARID1A ассоциирована с микросателлитной нестабильностью при аденокарциноме яичника и эндометриоидном раке эндометрия [174-177], KPP [178-180] и при раке желудка [181-185]. Утрата белка ARID1A ассоциирована с неблагоприятной гистологической степенью злокачественности различных видов опухолей, включая колоректальный рак (KPP) [178-180], рак шейки матки [186-187], рак желудка [181-185], уротелиальный рак [188-190], рак яичника и эндометрия [166,174-177,191-195], рак молочной железы [196-198] и светлоклеточный почечноклеточный рак [199]. Тем не менее, прогностические данные касательно выживаемости пациентов часто являются смешанными и противоречивыми.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген ARID1A кодирует обогащенный AT белок 1A, содержащий интерактивный домен, также называемый Baf250a, член комплекса перестройки хроматина SWI/SNF. Мутация, потеря или инактивация гена ARID1A сообщалась при различных видах злокачественных опухолей, и этот ген считается опухолевым супрессором [169,184,197,200-205]. Мутации ARID1A, включающие чаще всего усечение, выявлялись на всем протяжении гена и часто коррелируют с утратой белка ARID1A [169,182,201-202,206], а бессмысловые мутации ARID1A в большинстве своем не охарактеризованы.

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Ген

RAD54L

Мутация

S495*

Номер транскрипта

NM_003579

Эффект в последовательности кодирования

1484C>G

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует доступная терапия, напрямую воздействующая на мутации RAD54L. Ограниченные клинические доказательства, полученные при раке яичника [65] и раке предстательной железы [207], указывают, что инактивация гена RAD54L может приводить к чувствительности к ингибиторам PARP.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации гена RAD54L редко встречаются при злокачественных опухолях; имеются ограниченные сообщения о них при раке молочной железы, плоскоклеточном раке шейки матки и кожи, колоректальном раке, карциноме эндометрия, лимфоме, меланоме и аденокарциноме желудка (cBioPortal, COSMIC, 2020) [208]. Сниженная экспрессия RAD54L в результате мутации участка сплайсинга также сообщалась при инвазивном протоковом раке молочной железы [208]. Потеря гетерозиготности (LOH) в хромосомном регионе 1p32-34, где располагается ген RAD54L, сообщалась как частое событие при раке молочной железы [209], олигодендроглиоме [210], атипичной менингиоме [211-214] и аденоме паращитовидной железы [215], но не ясно, потеря ли инактивация RAD54L патогенной в этих случаях. Полиморфизм RAD54L ассоциирован с повышением риска развития менингиомы [216], глиомы [217] и снижением общей выживаемости ($P < 0,004$) у пациентов с потенциально резектабельной аденокарциномой поджелудочной железы [218]. Повышение экспрессии RAD54L сообщалось в образцах HMPЛ в ответ на повышенную частоту мутаций [219], а также в клетках кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) [220].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген RAD54L кодирует член семейства SNF2/SWI2 и формирует часть комплекса RAD52, участвующего в рекомбинации и репарации ДНК в ответ на ионизирующее облучение [221-224]. Мутации, приводящие к нарушению критически важных доменов RAD54L, должны способствовать геномной нестабильности [225].

Ген

RICTOR

Мутация

амплификация

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Амплификация гена RICTOR может указывать на чувствительность к ингибиторам mTORC1/2 [226] или двойным ингибиторам PI3K/mTOR [227]. У пациента с аденокарциномой легкого с амплификацией RICTOR отмечалась стабилизация заболевания на протяжении более чем 18 месяцев на фоне терапии двойным ингибитором mTORC1/2 препаратом CC-223 [226], а у пациента с метастатической карциномой тимуса с амплификацией RICTOR был достигнут частичный ответ при применении ингибитора пан-PI3K/mTORC1/2 препарата PQR309 [227]. Тем не менее, у всех 4 пациентов с мелкоклеточным раком легкого и амплификацией RICTOR не достигался объективный ответ или СЗ (ВБП 1,25 месяца) при применении вистусертиба [228], а дополнительные исследования вистусертиба были прекращены из-за отсутствия эффективности [229]. Мутации RICTOR, включая амплификацию, участвуют в развитии резистентности к ингибитору тирозинкиназы EGFR эрлотинибу у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [230].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Амплификация RICTOR не отмечалась ни в одном из 151 случаев рецидивирующего и метастатического рака головы и шеи, проанализированных в базе данных TCGA [231]. Опубликованные данные, посвященные прогностической значимости амплификации или мутации гена RICTOR при ПКРГШ, ограничены (PubMed, сентябрь 2019 года).

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген RICTOR кодирует связывающий mTOR белок, который формирует часть нечувствительного к рапамицину комплекса mTORC2, регулятора клеточного метаболизма и цитоскелета [232-234]. Об амплификации гена RICTOR сообщалось при злокачественных опухолях [235], и она ассоциирована с клиническим ответом на ингибирование mTORC1/2 [236-237].

Ген

APC

Мутация

Q767*

Номер транскрипта

NM_000038

Эффект в последовательности кодирования

2299C>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствуют зарегистрированные препараты, воздействующие на дефекты APC или гиперактивацию WNT в солидных опухолях. В доклинических исследованиях сообщалось, что инактивация APC или активация бета-катенина приводит к индуцированной летальности, когда регуляция рецепторов TRAIL повышена и активирована программа рецептора гибели TRAIL [238]. Кроме того, ингибитор COX-2 целекоксиб, зарегистрированный FDA для лечения артрита, уменьшал сигналы WNT в линиях клеток злокачественных опухолей [239-240]. В доклиническом исследовании отмечалось, что низкомолекулярный ингибитор танкиразы обладал некоторой активностью на моделях колоректального рака с мутацией APC [241].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации APC были выявлены в 7 из 88 опухолей околоносовых пазух и полости носа, проанализированных в базе данных COSMIC (октябрь 2019 года). В небольших исследованиях аденокарциномы околоносовых пазух, по опубликованным данным, мутации APC выявлялись в 0-30% образцов [242-243]. Гиперметилирование промоторного участка APC, вероятно, приводящее к понижению экспрессии Apс, часто сообщалось при различных типах рака головы и шеи, включая папиллому гортани, карциному носоглотки, плоскоклеточный рак (ПКРГШ) и смешанную экзокринно-нейроэндокринную карциному полости носа [244-247]. При анализе смешанной экзокринно-нейроэндокринной карциномы полости носа отмечалось снижение экспрессии белка Apс только в нейроэндокринном компоненте, что коррелирует с метилированием промоторного участка APC и уменьшением числа копий [247]. Исследования прогностического эффекта мутаций APC при опухолях околоносовых пазух и полости носа ограничены (PubMed, февраль 2020 года).

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген APC (аденоматозного полипоза кишечника) кодирует супрессор опухолевого роста, играющий критическую роль в регуляции клеточного деления и адгезии. APC взаимодействует с бета-катенином и контролирует сигнальный путь WNT, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток [248]. Мутации APC, возникающие в бета-катенин-связывающем домене (аминокислоты 1020-2035), как в данном случае, могут ухудшить связывание APC с бета-катенином и повысить регуляцию сигнального пути Wnt [249-253], поэтому считаются инактивирующими. Герминальные мутации APC выявляются более чем у 90% пациентов с семейным аденоматозным полипозом (FAP) [254-256]. Распространённость FAP в общей популяции оценивается как 1:8300 с момента рождения [257], и в соответствующей клинической ситуации рекомендуется тестирование на герминальные мутации APC.

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Ген

CDH1

Мутация

S851*, Q610*, перестройка экзона 13

Номер транскрипта

NM_004360

Эффект в последовательности кодирования

• 2552C>G

• 1828C>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует доступная терапия, напрямую компенсирующая мутацию или потерю CDH1 или инактивацию E-кадгерина.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

В базах данных TCGA мутации CDH1 чаще всего наблюдались при инвазивном раке молочной железы (13,4%) [258], аденокарциноме желудка (10%) [259] и раке эндометрия (5,2%) [11]. Усекающие соматические мутации гена CDH1 также сообщались в 84% (26 из 31) случаев плазмацитоидного рака мочевого пузыря, но ни в одном из случаев с гистологическим типом, отличным от плазмацитоидного (0 из 56) [260]. Гомозиготная делеция CDH1 чаще всего сообщалась для аденокарциномы предстательной железы (4,5%) [261] и серозной аденокарциномы яичника (2,5%) [262]. Потеря гетерозиготности (LOH) локуса CDH1 отмечалась при раке желчного пузыря [263], желудка [264], эндометрия [265], а также при менингиоме [266]. Инактивация CDH1 в результате мутаций, сниженной или утраченной экспрессии или гиперметилирования промоторного участка ассоциирована с более распространенной стадией опухоли, менее благоприятным прогнозом или снижением общей выживаемости при ряде солидных опухолей, включая рак молочной железы [267-269], рак эндометрия [270-271], рак желудка [264], немелкоклеточный рак легкого [272], рак яичника [273], аденокарциному поджелудочной железы [274], рак толстой кишки [275-276], плоскоклеточный рак шейки матки [277], холангиокарциному [278-279], плоскоклеточный рак головы и шеи [280-281] и плоскоклеточный рак пищевода ранних стадий [282].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген CDH1 кодирует трансмембранный белок E-кадгерин, опухолевый супрессор, который играет важную роль в адгезии эпителиальных клеток между собой и в морфогенезе ткани [283]. Потеря экспрессии E-кадгерина приводит к снижению клеточной адгезии, в результате чего отмечается миграция клеток и метастазирование злокачественных опухолей [284-287]. Мутации CDH1, которые устраняют или нарушают критически значимые домены E-кадгерина, включая внеклеточный кадгерин (аминокислоты 155-709), юкстамембранный домен (аминокислоты 734-783) и домен связывания катенина (аминокислоты 811-882), считаются инактивирующими [288-292]. Герминальные мутации CDH1, в том числе усекающие, участки сплайсинга, а также миссенс-мутации, сообщались у пациентов с наследственным диффузным раком желудка [293] и инфильтрирующим лобулярным раком молочной железы [294-295].

Ген

CREBBP

Мутация

E1557*

Номер транскрипта

NM_004380

Эффект в последовательности кодирования

4669G>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует доступная таргетная терапия, воздействующая на мутации гена CREBBP. Применение ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) изучается в клинических исследованиях, в которые

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

включают пациентов с лимфомой или уротелиальным раком с мутациями CREBBP. Тем не менее, сообщалось, что при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме отсутствует корреляция между статусом мутации CREBBP и ответом на ингибиторы HDAC [296].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации CREBBP с высокой частотой отмечаются при фолликулярной лимфоме (ФЛ, 39%) и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (ДКВКЛ, 19%), а также с более низкой частотой при остром лимфолейкозе (ОЛЛ, 5%) и опухолях мочевых путей (13%), кожи (9%), желудка (7%), толстой кишки (6%), шейки матки (5%), легкого (5%) и эндометрия (5%) (COSMIC, 2020). Эти мутации включают миссенс-замены, сконцентрированные в домене гистонацетилтрансферазы CREBBP, а также усекающие мутации на протяжении генной последовательности, что указывает на роль инактивации CREBBP в развитии этих заболеваний. Сообщалось о возникновении мутации CREBBP при трансформации ацинарной карциномы предстательной железы в плоскоклеточную карциному [297], что может указывать на значимость CREBBP при плоскоклеточном раке. В двух случаях рецидивирующего педиатрического В-клеточного ОЛЛ мутации CREBBP приводили к резистентности к терапии глюкокортикостероидами [298]. Сообщалось о мутациях CREBBP у 62-68% пациентов с ФЛ [299-300], что сопровождалось иммунным ускользанием [299]. ОМЛ со слиянием MYST3/CREBBP сообщался в 60-80% случаев через 9-72 месяца после адъювантной химиотерапии по поводу рака молочной железы и был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [301-302].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген CREBBP кодирует широко экспрессированный транскрипционный корегуляторный белок, который взаимодействует с многочисленными факторами транскрипции и может связывать контроль генной экспрессии с перестройкой хроматина за счет гистоацетилтрансферазной активности. Об унаследованных микроделециях и точечных усекающих мутациях CREBBP сообщалось как о причине примерно 20% случаев синдрома Рубинштейна-Тэйби [303]. Хромосомная перестройка t(8;16)(p11;p13) характерна для подтипа M4/M5 острого миелолейкоза (ОМЛ) и приводит к химерному слиянию генов MYST3/MOZ (гена, необходимого для развития кроветворной системы и поддержания кроветворных стволовых клеток) и CREBBP [304].

Ген
FGF10

Мутация
амплификация

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

В доклиническом исследовании сообщалось, что направленная FGF10 миграция и инвазия клеток линий рака предстательной железы может быть заблокирована антителами, ингибирующими FGFR2 [305], а во втором исследовании сообщалось, что экспрессия доминантно-негативного FGFR1 или FGFR2 приводила к уменьшению размера опухоли на модели ксенотрансплантата рака предстательной железы, направленного FGF10, хотя это уменьшение не было статистически значимым [306]. Продолжаются клинические исследования различных ингибиторов, воздействующих на FGFR2 и другие киназы, включая зарегистрированные FDA препараты пазопаниб, понатиниб и ленватиниб, а также такие ингибиторы пан-FGFR, как AZD4547, инфигратиниб, CH5183284 и TAS-120; тем не менее, эти препараты не были подробно изучены в контексте амплификации или избыточной экспрессии FGF10.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

О нечастых, но повторяющихся, амплификациях FGF10 сообщалось при различных типах солидных злокачественных опухолей, включая рак желчного пузыря [307], желудка [308] плоскоклеточный рак пищевода [309]; в одном небольшом исследовании об амплификации FGF10 сообщалось в 7 из 7 случаев плоскоклеточного рака полости рта [310]. В доклинических исследованиях повышенная экспрессия FGF10 и усиление сигналов FGF10-FGFR1/2 способствовало пролиферации, инвазии, миграции опухолевых клеток и формированию опухолей на различных моделях [305-306,311-312].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Ген FGF10 кодирует фактор роста фибробластов 10, лиганд, который связывается в первую очередь с FGFR2, но и с FGFR1 [313], с широким спектром функций, относящихся к развитию и к заживлению ран. FGF10 участвует в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода в клетках злокачественных опухолей [314], а также при нормальном развитии [315]. Герминальные мутации FGF10 связаны с аплазией слезных и слюнных желез, аутосомно-доминантным нарушением развития [316]. Об амплификации FGF10 сообщалось при злокачественных опухолях [317], и она может быть биологически релевантной в этом контексте [318-319].

Ген

KDM6A

Мутация

E496*

Номер транскрипта

NM_021140

Эффект в последовательности кодирования

1486G>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует доступная терапия, воздействующая на мутации KDM6A при злокачественных опухолях.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

В базе данных COSMIC мутации гена KDM6A отмечались в 3-5% проанализированных образцов, с наибольшей частотой в опухолях мочевых путей (28%) и слюнных желез (6%) (COSMIC, 2020). Изменение числа копий гена KDM6A также отмечалось при медуллобластоме (8,9%) [320], аденокистозной карциноме (6,7%) [321], метастатическом раке предстательной железы (10%) [322]. Инактивация KDM6A являлась повторяющимся онкогенным явлением при Т-клеточном остром лимфолейкозе у мужчин, а потеря KDM6A повышала чувствительность клеток Т-клеточного ОЛЛ к терапии, воздействующей на метилирование гистона H3 лизина 27 в доклинических анализах [323]. Тем не менее, избыточная экспрессия KDM6A сообщалась при раке молочной железы и почечноклеточном раке и коррелировала с менее благоприятным прогнозом у пациенток с раком молочной железы [324-326].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген KDM6A кодирует гистон H3 лизин 27 деметилазу UTX, которая является регулятором транскрипции [327]. Значительное число инактивирующих мутаций KDM6A отмечалось при различных типах опухолей, что позволяет предполагать роль этого гена как опухолевого супрессора [327].

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕСДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ**Атезолизумаб**Связь с
результатами
анализа**Мутационная
нагрузка
опухоли**
43 мут/Мб**ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Атезолизумаб — это моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с PD-1, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным раком после химиотерапии на основе платины или для пациентов, которым не подходит химиотерапия, содержащая цисплатин, и экспрессия в опухолях которых составляет $\geq 5\%$. Он также доступен в качестве первой линии терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином для пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без мутаций EGFR или ALK, а также в качестве монотерапии для пациентов с метастатическим НМРЛ после химиотерапии. Пациенты с мутациями EGFR или ALK в опухолях также должны получать таргетную терапию этих мутаций. Препарат также доступен в комбинации с карбоплатином и этопозидом в качестве первой линии терапии для пациентов с мелкоклеточным раком легкого продвинутой стадии. Атезолизумаб также доступен в комбинации с наб-паклитакселом для лечения пациенток с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, которые ранее не получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением общей выживаемости, медианы выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных злокачественных опухолей у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3]. В ретроспективном анализе данных пациентов с 17 типами солидных опухолей (включая 47% НМРЛ, 40% случаев уротелиального рака и 13% случаев других 15 солидных опухолей), TMB, составляющая 16 мут/Мб или выше, была ассоциирована с улучшением ЧОО на атезолизумаб по сравнению с химиотерапией (30% по сравнению с 14%) [5].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Атезолизумаб изучается в первую очередь для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [329-334] и уротелиального рака [335-338]. В исследовании атезолизумаба в качестве монотерапии у пациентов с распространенными солидными злокачественными опухолями сообщалась медиана ВБП 18 недель и ЧОО 21%, включая подтвержденные ответы при 25,6% (11 из 43) случаев меланомы, 12,5% (7 из 56) случаев почечноклеточного рака и 16,7% (1 из 6) случаев колоректального рака (КРР) [334]. В качестве монотерапии у молодых пациентов (младше 30 лет), не отобранных по геномным характеристикам, с рецидивирующими или рефрактерными злокачественными опухолями, атезолизумаб приводил к ЧОО 1,5% (1 из 67), с такими же показателями безопасности и фармакокинетики, как у взрослых [339]. В исследовании фазы Ia атезолизумаба сообщалась ЧОО 14,5% (9 из 62), медиана ВБП 5,6 месяца и медиана QV 28,9 месяца у пациентов со светлоклеточным раком почки [340]. В исследовании фазы Ib атезолизумаб изучался в комбинации с наб-паклитакселом у пациенток с метастатическим тройным негативным РМЖ, ранее получавших терапию, и подтвержденные объективные ответы отмечались у 41,7% (10 из 24); не наблюдалось проявлений дозолимитирующей токсичности [341]. В исследовании фазы Ib атезолизумаба в комбинации с ингибитором MEK кобиметинибом при распространенных солидных злокачественных опухолях сообщалась ЧОО 8,3% (7 из 84) среди пациентов с КРР, 40,9% (9 из 22) среди пациентов с меланомой, 17,9% (5 из 28) среди пациентов с НМРЛ и 18,8% (3 из 16) среди пациентов с другими опухолями (раком яичника, светлоклеточной саркомой и раком почки); не было связи между статусом мутаций BRAF или KRAS и частотой ответов при каком-либо из этих заболеваний; проявлений дозолимитирующей токсичности не было [342-343].

АвелумабСвязь с
результатами
анализа**Мутационная
нагрузка
опухоли**
43 мут/Мб**ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Авелумаб — это моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с PD-1, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с метастатической карциномой из клеток Меркеля. Он также доступен в комбинации с акситинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с распространенным почечноклеточным раком.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕСДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением ОВ, медианы ВБП и ЧОО наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных опухолей, у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследовании фазы Ib JAVELIN продемонстрирована клиническая польза монотерапии авелумабом при различных солидных злокачественных опухолях, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [344], рак желудка и аденокарциному желудочно-пищеводного соединения [345], уротелиальный рак [346], мезотелиому [347], рак яичника [348] и рак молочной железы [349], а также польза авелумаба в комбинации с акситинибом при почечноклеточном раке [350]. Появляющиеся клинические данные указывают на положительную тенденцию для взаимосвязи экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и улучшением частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости при НМРЛ в условиях первой линии и при раке яичника и молочной железы [344,348-349]. Ограниченные клинические данные указывают на активность авелумаба при аденокарциномном раке, метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы и раке тимуса [351-353].

Цемиплимаб

Связь с
результатами
анализа

**Мутационная
нагрузка
опухоли**
43 мут/Мб

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Цемиплимаб — это моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи, не подлежащим хирургическому лечению или лучевой терапии.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением ОВ, медианы ВБП и ЧОО наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных опухолей, у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные эффективности цемиплимаба для лечения рака пищевода или желудка ограничены (PubMed, февраль 2020 года). Цемиплимаб изучался в первую очередь при распространенном плоскоклеточном раке кожи, при котором в исследованиях фаз I и II комбинированная ЧОО составила 48% (41 из 85) [354]. Клинические ответы также сообщались при немелкоклеточном раке легкого (40% ЧОО, 1 ПО и 7 ЧО) и базальноклеточном раке (1 ЧО) [355-356].

Дурвалумаб

Связь с
результатами
анализа

**Мутационная
нагрузка
опухоли**
43 мут/Мб

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Дурвалумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с PD-1, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с местнораспространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с экспрессией PD-L1 на $\geq 1\%$ опухолевых клеток, у которых не произошло прогрессирования после химиолучевой терапии на основе платины.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением ОВ, медианы ВБП и ЧОО наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных опухолей, у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные эффективности дурвалумаба при раке полости рта и околоносовых пазух ограничены (PubMed, декабрь 2019 года). Дурвалумаб в качестве монотерапии был

Номер теста

 ТЕРАПИЯ,
 ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС

 ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
 ОПУХОЛЕЙ

эффективен при уротелиальном раке [357-358], немелкоклеточном раке легкого [359-360], плоскоклеточном раке головы и шеи [361-362]. У пациентов с распространенными солидными опухолями монотерапия дурвалумабом приводила к частоте контроля заболевания 36–46% (от 7/19 до 12/26) в исследованиях фаз I/II [363-364]. Дурвалумаб также изучается в комбинации с другими препаратами в исследованиях фаз I/II. При распространенной меланоме дурвалумаб в комбинации с траметинибом и дабрафенибом приводил к ЧОО и ЧКЗ, составлявшим 76% (16/21) и 100% (21/21), у пациентов с опухолями с мутациями BRAF, а дурвалумаб с траметинибом привели к ЧОО и ЧКЗ, составляющим 21% (3/14) и 64% (9/14) у пациентов с опухолями с BRAF «дикого типа» [365]. Дурвалумаб в комбинации с ингибитором PARP олапарибом был активен у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием на фоне терапии энзалутамидом и/или абиратероном [366], а также у пациенток с раком молочной железы или гинекологическими злокачественными опухолями с BRCA «дикого типа» [367]. Дурвалумаб в комбинации с антителом к STLA4 тремелимуабом, но не в качестве монотерапии, был активен у пациентов с распространенными опухолями из герминальных клеток, ранее получавших лечение [368]. Об ответах также сообщалось у пациентов с солидными опухолями, получавших дурвалумаб в комбинации с антителом к PD-1 препаратом MEDI0680 [369], антагонистом CXCR2 препаратом AZD5069 [370], ингибитором ATR препаратом AZD6738 [371]. У пациентов с рефрактерными к терапии солидными опухолями сопутствующая терапия дурвалумабом и лучевая терапия приводила к ЧОО 60% (6 из 10), для оцениваемых очагов, расположенных в поле облучения, включая 2 ПО и 4 ЧО [372].

Эверолимус

 Связь с
 результатами
 анализа

PIK3CA
 R93W

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Эверолимус — доступный при пероральном приеме ингибитор mTOR. Он доступен в странах ЕС для лечения распространенного почечноклеточного рака (ПКР) после антиангиогенной терапии; нерезектабельных или метастатических, хорошо или умеренно дифференцированных, прогрессирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы; нерезектабельных или метастатических, хорошо дифференцированных, нефункциональных прогрессирующих нейроэндокринных опухолей легкого или желудочно-кишечного тракта; а также для лечения ангиомиолипомы почек или субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомы, ассоциированных с туберозным склерозом. Эверолимус также доступен в комбинации с эксместаном для лечения женщин в постменопаузе с HR-позитивным, HER2-негативным распространенным раком молочной железы после предшествующей терапии нестероидным ингибитором ароматазы.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании обширных клинических [106-107,110] и доклинических [111] данных для различных типов злокачественных опухолей, активация PIK3CA может служить предиктором чувствительности к ингибиторам mTOR, в том числе эверолимусу.

ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные эффективности эверолимуса при неплоскоклеточном раке головы и шеи ограничены (PubMed, февраль 2020 года). У пациента с протоковой аденокарциномой слезной железы после терапии эверолимусом в течение 8 месяцев сохранялся частичный ответ [110]. В исследовании фазы II эверолимуса сообщалось об отсутствии объективных ответов у кого-либо из 9 пациентов с рефрактерным плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) [373]. В исследовании фазы I у пациентов с распространенными солидными опухолями сообщалось, что эверолимус в комбинации с низкими еженедельными дозами цисплатина проявлял активность при нескольких типах опухолей, и было отмечено 3 частичных ответа и длительная стабилизация заболевания у 5 пациентов из 28 оцениваемых пациентов; у 1 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки стабилизация заболевания была достигнута после более чем 6 циклов терапии [374]. В другом исследовании фазы I эверолимуса в комбинации с доцетакселом и цисплатином сообщалось о частоте выживаемости без прогрессирования, равной 87,5% через 1 год и 76,6% через 2 года, среди пациентов с распространенным ПКРГШ [375]. Хотя частые нежелательные явления (НЯ) не позволили определить дозу, рекомендованную для исследований фазы II, а также схему комбинированной терапии траметинибом и эверолимусом, в исследовании фазы Ib при солидных злокачественных опухолях [376], в ретроспективном исследовании у пациентов с солидными опухолями, ранее получивших значительный объем терапии, сообщалось о переносимости схем комбинированной терапии у 23 из 31 пациента; 16 пациентов получали терапию дольше 3 месяцев, а медиана ВБП у оцениваемых пациентов составила 6,5 месяца [377].

Нирапариб
ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕСДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ*Связь с
результатами
анализа***BRCA1**
E733*

Ингибитор PARP нирапариб доступен в странах ЕС для поддерживающей терапии пациенток с рецидивирующим серозным эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, достигших полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основе клинических данных для рака яичника и молочной железы [63-64,378], потеря или инактивация BRCA1 или BRCA2 может сопровождаться чувствительностью к таким ингибиторам PARP, как нирапариб.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Имеется ограниченный объем клинических данных по эффективности нирапариба для лечения глиомы (PubMed, февраль 2020 года). Нирапариб изучался в первую очередь в контексте рака яичника. В исследовании фазы III у пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим раком яичника нирапариб значительно пролонгировал медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо у пациенток с герминальными мутациями BRCA (21 по сравнению с 5,5 месяца), а также у пациенток без герминальных мутаций BRCA (9,3 по сравнению с 3,9 месяца) и в подгруппе пациенток без герминальных мутаций BRCA с дефицитом гомологичной рекомбинации (12,9 по сравнению с 3,8 месяца) [63]. В исследовании фазы I нирапариба у пациентов с солидными опухолями частичный ответ был достигнут у 40% (8 из 20) пациенток с раком яичника и мутациями BRCA и у 50% (2 из 4) пациенток с раком молочной железы и мутациями BRCA; стабилизация заболевания была достигнута у 43% (9 из 21) пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы и у 100% (2 из 2) пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого [64]. В исследовании фазы I комбинации нирапариба и бевацизумаба у пациенток с чувствительным к препаратам платины раком яичника высокой степени злокачественности сообщалось о частоте контроля заболевания 91% (10 из 11) и частоте ответов 45% (5 из 11) [379].

*Ниволумаб
Связь с
результатами
анализа***Мутационная
нагрузка
опухоли**
43 мут/Мб**ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым снижая ингибирование противоопухолевого иммунного ответа. Он доступен в странах ЕС в качестве адъювантной терапии для пациентов с полностью резецированной распространенной меланомой, а также в качестве монотерапии или в комбинации с иммунотерапевтическим средством ипилимумабом для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Ниволумаб также доступен в комбинации с ипилимумабом для лечения распространенного почечноклеточного рака промежуточной или неблагоприятной степени риска, по поводу которого ранее не проводилась терапии, и в качестве монотерапии для лечения распространенного почечноклеточного рака после предшествующей терапии. Ниволумаб доступен в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным рефрактерным к химиотерапии немелкоклеточным раком легкого, классической лимфомой Ходжкина, прогрессирование или рецидив которой произошли после аутологической трансплантации кроветворных стволовых клеток (АТСК) и терапии брентуксимабом ведотином, для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ) после прогрессирования заболевания во время или после терапии на основе платины, и для лечения распространенного нерезектабельного или метастатического уротелиального рака после неудачи предшествующей терапии на основе платины.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением ОВ, медианы ВБП и ЧОО наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных опухолей, у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследовании фазы II монотерапии ниволумабом при рецидивирующем и метастатическом раке носоглотки сообщалась ЧОО 20,5% и ЧКЗ 54,5%, включая 1 ПО, 8 ЧО и 15 СЗ среди 44 пациентов; медиана ВБП составила 2,8 месяца, а медиана ОВ составила 17,1 месяца, причем ВБП и ОВ были одинаковыми среди пациентов с негативными и позитивными по PD-L1 опухолями [380]. В исследовании фаз I/II

Номер теста

**ТЕРАПИЯ,
 ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС**
**ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
 ОПУХОЛЕЙ**

ниволумаба у пациентов с опухолями вирусного происхождения сообщалась ЧОО 21% (5 из 24) и медиана ВБП 2,4 месяца среди пациентов с рецидивирующим / метастатическим раком носоглотки; 88% (21 из 24) были позитивными по вирусу Эпштейна — Барр [381].

Олапариб

Связь с результатами анализа

BRCA1
 E733*

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ингибитор PARP олапариб доступен в странах ЕС для поддерживающей терапии пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серозным эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, достигших полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины, а также в качестве первой линии поддерживающей терапии для пациенток с этими опухолями и герминальными или соматическими мутациями BRCA, достигших полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины. Олапариб также зарегистрирован для лечения пациенток с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы и имеющимися или подозреваемыми неблагоприятными герминальными мутациями BRCA, ранее получавших химиотерапию; пациентки с положительным по гормональным рецепторам раком должны ранее получать эндокринную терапию или считаться не подходящими для нее.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Согласно обширным клиническим доказательствам для рака яичника [69-73], а также мощным клиническим доказательствам для многих других видов злокачественных опухолей [59-61,69,72,76,382], потеря или инактивация BRCA1 или BRCA2 могут сопровождаться чувствительностью к олапарибу.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные эффективности олапариба при раке головы и шеи ограничены (PubMed, февраль 2020 года). Олапариб изучается в первую очередь для лечения рака яичника, а частота ответов часто бывает значительно выше у пациенток с мутациями BRCA, чем у пациенток без этих мутаций [69,72], а также у пациенток с чувствительными к препаратам платины опухолями по сравнению с пациентками с резистентными к препаратам платины опухолями [71-72,74,383]. В качестве поддерживающей терапии для пациенток с впервые диагностированным или чувствительным к препаратам платины рецидивирующим раком яичника олапариб приводил к значительному улучшению медианы ВБП и медианы ОВ по сравнению с плацебо в исследовании фазы III SOLO-1 [75], а также в многочисленных исследованиях поздних фаз [67-68,384-385]. В исследованиях фазы III олапариба у пациентов с метастатическим раком молочной железы [62] или поджелудочной железы [76] с мутациями BRCA или у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и мутациями BRCA или ATM [386]. Также сообщалось о значительно более длительной медиане ВБП по сравнению с химиотерапией, плацебо или гормональной терапией. Клиническая активность олапариба также продемонстрирована у пациентов с другими солидными опухолями с мутациями BRCA, включая лейомиосаркому [387], холангиокарциному [388] и рак мочевого пузыря [389], в менее крупных исследованиях.

Пембролизумаб

Связь с результатами анализа

Мутационная нагрузка опухоли
 43 мут/Мб

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым снижая ингибирование противоопухолевого иммунного ответа. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой; в качестве адъювантной терапии полностью рецидивированной распространенной меланомы с вовлечением лимфатических узлов; для терапии классической лимфомы Ходжкина, рецидив или прогрессирование которой произошли после аутологической трансплантации стволовых клеток (АТСК) и терапии брентуксимабом ведотином или только после терапии брентуксимабом ведотином, если пациенту не подходит трансплантация; и для пациентов с метастатическим или метастатическим уротелиальным раком, ранее получивших химиотерапию на основе платины или не подходящих для химиотерапии, содержащей цисплатин, с положительными по PD-L1 опухолями (объединенный позитивный показатель по крайней мере 10). Препарат также доступен в качестве первой линии терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в высокой экспрессией PD-L1 (балл пропорции опухоли по крайней мере 50%) и без мутаций генов EGFR или ALK; в качестве первой линии терапии в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ без мутаций генов EGFR или ALK; в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом при метастатическом плоскоклеточном НМРЛ; и в качестве монотерапии при PD-L1-положительном (балл пропорции опухоли по крайней мере 1%) распространенном НМРЛ после предшествующей терапии. Пембролизумаб также доступен

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕСДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ

для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) с высокой экспрессией PD-L1 в опухолях и прогрессированием во время или после химиотерапии на основе платины, а также в качестве первой линии терапии для пациентов с метастатическим или нерезектабельным рецидивирующим заболеванием, положительным по PD-L1 (комбинированный позитивный балл 1 или более) в качестве монотерапии либо в комбинации с препаратом платины и 5-фторурацилом. Пембролизумаб также доступен в комбинации с акситинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с распространенным почечноклеточным раком. См. вкладыш в упаковку, где содержится полная информация о применении.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании клинических данных для различных солидных злокачественных опухолей [2-5,328], TMB ≥ 10 мут/Мб может быть предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1. Взаимосвязь между более высокой TMB и улучшением ОВ, медианы ВБП и ЧОО наблюдалась в крупных исследованиях различных солидных опухолей, у пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [2-3]. В исследовании фазы I KEYNOTE 158 у пациентов с различными солидными опухолями терапия ингибитором PD-1 пембролизумабом привела к улучшению ЧОО среди пациентов с TMB, составляющей 10 мут/Мб или выше, по сравнению с пациентами с TMB < 10 мут/Мб (28,3% [34 из 120] по сравнению с 6,5% [41 из 635]) [328]. В исследованиях различных солидных опухолей KEYNOTE 028/012 такое же улучшение ЧОО отмечалось среди пациентов с TMB около 8 мут/Мб или выше по сравнению с пациентами с TMB < 8 мут/Мб 30,6% [11 из 36] по сравнению с 6,5% [5 из 77]) [4].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследовании фазы Ib у 27 пациентов с распространенным раком носоглотки, позитивным по PD-L1, ранее получавших терапию, при применении пембролизумаба была достигнута ЧОО 25,9% (7 из 27), медиана ВБП 6,5 месяца и медиана ОВ 16,5 месяца [390].

Рукапариб

Связь с
результатами
анализа

BRCA1
E733*

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ингибитор PARP рукапариб доступен в странах ЕС для лечения пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим или прогрессирующим эпителиальным раком яичника, раком фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, с мутациями BRCA (герминальными и/или соматическими), ранее получивших 2 или более линии химиотерапии на основе платины и не способных перенести дальнейшую химиотерапию на основе платины. Рукапариб также доступен для поддерживающей терапии пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим эпителиальным раком яичника, раком фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, которые достигли полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Согласно обширным клиническим доказательствам для рака яичника [65-66,391], а также мощным клиническим доказательствам для многих других видов злокачественных опухолей [66,392-393], потеря или инактивация BRCA1 или BRCA2 могут сопровождаться чувствительностью к рукапарibu.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные по эффективности рукапарива для лечения рака головы и шеи ограничены (PubMed, февраль 2020 года). Рукапариб изучался в первую очередь в контексте рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и меланомы. В исследовании фазы II рукапарива для лечения рецидивирующего, чувствительного к препаратам платины рака яичника, брюшины или фаллопиевой трубы, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно более длительной у пациенток с мутациями BRCA1/2 (12,8 месяца) или высокой потерей гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH; 5,7 месяца) по сравнению с пациентками с низкой LOH (5,2 месяца). Объективные ответы отмечались у 80% (32 из 40) пациенток с мутациями BRCA1/2, 29% (24 из 82) пациенток с высокой LOH и у 10% (7 из 10) пациенток с низкой LOH [65]. Среди пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2, получивших значительный объем предшествующей терапии (2-4 линии химиотерапии) и с интервалом без прогрессирования более 6 месяцев объективный ответ на терапию рукапарибом был достигнут у 65% (17 из 26) [391]. В исследовании фазы II рукапарива у пациенток с распространенным раком молочной железы или яичника с герминальными мутациями BRCA1/2 контроль заболевания наблюдался у 92% (12 из 13) пациенток с раком яичника, непрерывно получавших пероральный рукапариб, но у пациенток с раком молочной

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕСДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ

железы (n=23) объективных ответов не было. Тем не менее, у 39% (9 из 23) подлежащих оценке пациенток с раком молочной железы достигалась стабилизация заболевания продолжительностью 12 недель или дольше [392]. В исследовании фазы I рукапариба у пациентов с солидными опухолями объективные ответы были сообщены у 3 из 4 пациенток с раком яичника и у 1 из 1 пациентки с раком молочной железы, получавших рекомендованную для исследований фазы II дозу; у всех пациенток с ответами были мутации BRCA1/2 [392]. В исследовании фазы II рукапариба у пациентов с рецидивирующим раком поджелудочной железы был сообщён у 1 полный ответ из 19 пациентов, 2 частичных ответа из 19 пациентов (1 неподтверждённый) и 4 случая стабилизации заболевания. Из 19 пациентов, получивших терапию в данном исследовании, у 15 (79%) была мутация BRCA2 [393]. В исследовании фазы II внутривенного рукапариба в комбинации с темозоломидом у пациентов с метастатической меланомой у 8 из 46 пациентов был достигнут частичный ответ, у 8 из 46 была стабилизация заболевания [394]; в исследовании фазы I сообщалось об 1 полном ответе, 1 частичном ответе и 4 случаях стабилизации заболевания продолжительностью 6 месяцев или дольше у пациентов с метастатической меланомой [395]. В исследовании фазы I внутривенного и перорального рукапариба в комбинации с химиотерапией для лечения распространённых солидных злокачественных опухолей частота контроля заболевания составила 68,8% (53 из 77), включая 1 полный ответ и 9 частичных ответов [396].

ТалазопарибСвязь с
результатами
анализаBRCA1
E733***ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Ингибитор PARP талазопариб доступен в странах ЕС в качестве монотерапии для лечения пациенток с HER2-негативным местнораспространённым или метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями BRCA, которые ранее получали доступную терапию или считались не подходящими для нее.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании надежных клинических данных, полученных при раке молочной железы [397-399], а также дополнительных клинических данных для рака яичника, поджелудочной железы и предстательной железы [400-402], потеря или инактивация BRCA1 или BRCA2 может приводить к чувствительности к талазопарибу.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Талазопариб изучается в первую очередь в контексте HER2-негативного рака молочной железы с мутациями BRCA, пациентки с которым достигали значительно более длительной медианы ВБП (8,6 по сравнению с 5,6 месяца, HR=0,54), более высокой ЧОО (62,6% по сравнению с 27,2%) и улучшенного качества жизни при применении талазопариба по сравнению со стандартной химиотерапией в исследовании фазы III [398-399]. В исследовании фазы II талазопариба у пациентов с BRCA1/2 «дикого типа» и мутациями пути гомологичной рекомбинации наилучшим исходом при опухолях, отличных от рака молочной железы, была стабилизация заболевания в течение 6 месяцев и дольше у 2 из 7 пациентов с раком толстой кишки и герминальной мутацией ATM или раком яичка с герминальной мутацией SNEK2 и соматической мутацией ATM [403]. Клиническая активность монотерапии талазопарибом наблюдалась при многочисленных других солидных опухолях, включая ответы при раке яичника, поджелудочной железы, предстательной железы и фатерова соска с мутациями BRCA, раке поджелудочной железы и мочевого пузыря с мутациями PALB2, холангиокарциноме с мутацией ATM и мелкоклеточном раке легкого [400-402,404].

ТемсиролимусСвязь с
результатами
анализаBRCA1
E733***ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Темсиролимус — это внутривенный ингибитор mTOR. Он доступен в странах ЕС для лечения распространенного почечноклеточного рака (ПКР) и рецидивирующей или рефрактерной лимфомы из клеток мантийной зоны.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании обширных клинических [108-109,405] и доклинических [111] данных, активация PIK3CA может служить предиктором чувствительности к ингибиторам mTOR, включая темсиролимус. В двух исследованиях схем терапии, содержащих темсиролимус, при различных видах злокачественных опухолей частота ответов среди пациентов с опухолями с мутациями PIK3CA составляла 4 из 16 (25%) [108] и 7 из 23 (30%) [405].

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клинические данные эффективности темсиролимуса при неплоскоклеточном раке головы и шеи ограничены (PubMed, апрель 2020 года). В исследовании фазы II

Номер теста

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС

ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ
ОПУХОЛЕЙ

темсиролимус изучался у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) после неудачи терапии препаратами платины и цетуксимабом, и сообщалось о медиане ВБП 1,9 месяца и показателе общей выживаемости 5,1 месяца [406]. Темсиролимус изучался в доклинических и клинических исследованиях ПКРГШ в комбинации с антителом к VEGF бевацизумабом, где была продемонстрирована значительная эффективность [407]. В исследовании темсиролимуса в комбинации с метформинном у пациентов с распространенными солидными опухолями сообщалось о частичном ответе у 1 пациента с ПКРГШ, несмотря на прогрессирование после терапии доцетакселом и цисплатином и последующей терапии залутумумабом [408]. В исследовании фазы I темсиролимуса в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у 18 пациентов с ПКРГШ частота частичных ответов составила 22%, и было рекомендовано проведение исследований фазы II [409]. Тем не менее, в исследовании фазы II темсиролимуса и эрлотиниба у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим рефрактерным к препаратам платины ПКРГШ было сообщено о плохой переносимости этой комбинированной терапии; исследование было прекращено преждевременно после того, как 50% (6 из 12) пациентов выбыли из него [410].

ПРИМЕЧАНИЕ: выявленные геномные мутации могут быть ассоциированы с активностью определённых зарегистрированных препаратов; тем не менее, для лекарственных средств, перечисленных в данном отчёте, могут иметься переменные клинические доказательства при таком типе опухоли, как у конкретного пациента. Списки препаратов в данном отчёте могут не быть полными и всеобъемлющими, и не представлены в порядке потенциальной или прогнозируемой эффективности для данного пациента или в порядке уровня доказательств для типа опухоли данного пациента.

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВАЖНО: клинические исследования сгруппированы по генам и перечисляются в следующем порядке: педиатрическая квалификация исследования → географическая близость → фаза исследования → верификация исследования в течение последних 2 месяцев. Хотя прилагаются все усилия, чтобы обеспечить точность приведённой далее информации, доступная информация постоянно обновляется и должна проверяться врачом или персоналом, проводящим исследование. Список клинических исследований в данном отчёте может не быть полным и всеобъемлющим или может включать исследования, критериям участия в которых пациент не соответствует. Дополнительная информация о перечисленных клинических исследованиях, а также поиск дополнительных исследований доступны на сайте clinicaltrials.gov или в местных регистрах в соответствующем регионе.

ГЕН

**Мутационная
нагрузка опухоли****ОБОСНОВАНИЕ**

Повышенная мутационная нагрузка опухоли может быть предиктором ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1.

МУТАЦИЯ

43 мут/Мб**NCT03059823****ФАЗА I**Исследование фазы I препарата MGA012 у пациентов с распространенными солидными опухолями
(A Phase 1 Study of MGA012 in Patients With Advanced Solid Tumors)**МИШЕНИ**
PD-1**СТРАНЫ:** Сумы (Украина), Днепродзержинск (Украина), Люблин (Польша), Отвоцк (Польша), Варшава (Польша), Ивано-Франковск (Украина), Гдыня (Польша), Ужгород (Украина), Краков (Польша), Познань (Польша)**NCT02658890****ФАЗА I/II**Исследование иммунотерапевтического препарата BMS-986205 в комбинации с ниволумабом или ниволумабом и ипилимумабом при распространенных или метастатических злокачественных опухолях
(An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread.)**МИШЕНИ**
CTLA-4, PD-1, IDO1**СТРАНЫ:** Варшава (Польша), Сольна (Швеция), Осло (Норвегия), Хайльбронн (Германия), Эссен (Германия), Милан (Италия), Роццано MI (Италия), Барселона (Испания), Мадрид (Испания), Недлендс (Австралия)**NCT03179436****ФАЗА I/II**Безопасность, фармакокинетика и эффективность препарата МК-1308 в комбинации с пембролизумабом при распространенных солидных опухолях
(МК-1308-001)
(Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of MK-1308 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001))**МИШЕНИ**
CTLA-4, PD-1**СТРАНЫ:** Варшава (Польша), Хайфа (Израиль), Рамат-Ган (Израиль), Иерусалим (Израиль), Сан-Себастьян (Испания), Кэрнс (Австралия), Курральта-Парк (Австралия), Гринслопс (Австралия), Сантьяго (Чили), Балларат (Австралия)**NCT02715284****ФАЗА I**Исследование фазы I с эскалацией доз и расширением объема применения препарата TSR-042, моноклонального антитела к PD-1, у пациентов с распространенными солидными опухолями
(A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors)**МИШЕНИ**
PD-1**СТРАНЫ:** Люблин (Польша), Ольштын (Польша), Гдыня (Польша), Торунь (Польша), Злин (Чехия), Копенгаген (Дания), Прага (Чехия), Горовице (Чехия), Верона (Италия), Модена (Италия)**NCT03656718****ФАЗА I/II**Исследование подкожной монотерапии ниволумабом с рекомбинантной гиалуронидазой человека PH20 (rHuPH20) или без нее
(A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20))**МИШЕНИ**
PD-1

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СТРАНЫ: Варшава (Польша), Падуя (Италия), Амстердам (Нидерланды), Маастрихт (Нидерланды), Рощано (Италия), Вильжюиф (Франция), Виррал (Великобритания), Уитчерч (Великобритания), Сент-Эрблен (Франция), Мадрид (Испания)

НСТ02720068
ФАЗА I

Исследование препарата МК-4280 в качестве монотерапии и в комбинации с пембролизумабом (МК-3475) с химиотерапией или без нее, А ТАКЖЕ препарата МК-4280А в качестве монотерапии у взрослых с распространенными солидными злокачественными опухолями (МК-4280-001))

МИШЕНИ
LAG3, PD-1

(Study of MK-4280 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Chemotherapy AND MK-4280A as Monotherapy in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-4280-001))

СТРАНЫ: Варшава (Польша), Хаар (Германия), Ход-ха-Шарон (Израиль), Мадрид (Испания), Сеул (Республика Корея), Киркланд (Канада), Чиода-Ку (Япония), Токио (Япония), Мичиган (США), Миннесота (США)

НСТ03668119
ФАЗА II

Исследование ниволумаба с ипилимумабом и ниволумаба в качестве монотерапии у пациентов с распространенными или метастатическими солидными опухолями с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ-Н) (A Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (ТМВ-Н))

МИШЕНИ
PD-1, CTLA-4

СТРАНЫ: Варшава (Польша), Гданьск (Польша), Копенгаген (Дания), Херлев (Дания), Амстердам (Нидерланды), Роттердам (Нидерланды), Левен (Бельгия), Брюссель (Бельгия), Милан (Италия)

НСТ03564691
ФАЗА I

Исследование препарата МК-4830 в качестве монотерапии и в комбинации с пембролизумабом (МК-3475) у участников с распространенными солидными опухолями (МК-4830-001)

МИШЕНИ
ITL4, FGFR, KIT, PDGFRA, RET, VEGFR, PD-1

(Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001))

СТРАНЫ: Варшава (Польша), Гданьск (Польша), Хайфа (Израиль), Тель-Авив (Израиль), Оспиталет-де-Льобрегат (Испания), Мадрид (Испания), Сеул (Республика Корея), Оттава (Канада), Торонто (Канада), Нью-Джерси

ФАЗА I

Исследование препарата RO7198457 в качестве монотерапии и в комбинации с атезолизумабом у участников с местнораспространенными или метастатическими опухолями

МИШЕНИ
PD-L1

(A Study of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors)

СТРАНЫ: Стокгольм (Швеция), Уппсала (Швеция), Гросхансдорф (Германия), Имменхаузен (Германия), Майнц (Германия), Эссен (Германия), Гейдельберг (Германия), Утрехт (Нидерланды), Амстердам (Нидерланды), Льеж (Бельгия)

НСТ03708328
ФАЗА I

Исследование повышения доз и расширения объема применения препарата RO7121661, биспецифического антитела к PD-1/TIM-3, у участников с распространенными и/или метастатическими солидными опухолями (A Dose Escalation and Expansion Study of RO7121661, a PD-1/TIM-3 Bispecific Antibody, in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors)

МИШЕНИ
TIM-3, PD-1

СТРАНЫ: Копенгаген (Дания), Херлев (Дания), Бордо (Франция), Памплона (Испания), Мадрид (Испания), Сеул (Корея, Республика), Окленд (Новая Зеландия)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

 ГЕН
ARID1A
ОБОСНОВАНИЕ

 МУТАЦИЯ
R1461*

Потеря или инактивация ARID1A могут быть предиктором чувствительности к ингибиторам ATR.

NCT02264678
ФАЗА I/II

Возрастающие дозы препарата AZD6738 в комбинации с химиотерапией и/или инновационными противоопухолевыми средствами (Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents)

МИШЕНИ
 ATR, PARP, PD-L1

СТРАНЫ: Вильжюиф (Франция), Лондон (Великобритания), Саттон (Великобритания), Сент-Эрблен (Франция), Сеул (Корея, Республика), Соннам-Си (Корея, Республика), Нью-Йорк (США), Калифорния (США)

NCT02278250
ФАЗА I

Открытое исследование безопасности, переносимости и профиля фармакокинетики/фармакодинамики препарата VX-803/M4344 в качестве монотерапии и в комбинации с цитотоксической химиотерапией у лиц с распространенными солидными опухолями (An Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of VX-803/M4344 as a Single Agent and in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors)

МИШЕНИ
 ATR

СТРАНЫ: Роттердам (Нидерланды), Лондон (Великобритания), Саттон (Великобритания), Барселона (Испания), Валенсия (Испания), Мадрид (Испания), Массачусетс (США), Нью-Джерси (США), Мичиган (США), Висконсин (США)

NCT03669601
ФАЗА I

Препарат AZD6738 и гемцитабин в качестве комбинированной терапии (AZD6738 & Gemcitabine as Combination Therapy)

МИШЕНИ
 ATR

СТРАНЫ: Кембридж (Великобритания)

NCT03641547
ФАЗА I

Препарат M6620 в комбинации со стандартной терапией при раке пищевода и других злокачественных опухолях (M6620 Plus Standard Treatment in Oesophageal and Other Cancer)

МИШЕНИ
 ATR

СТРАНЫ: Манчестер (Великобритания), Оксфорд (Великобритания), Глазго (Великобритания), Кардифф (Великобритания)

NCT02487095
ФАЗА I/II

Исследование топотекана с препаратом VX-970, ингибитором киназы ATR, при мелкоклеточном раке (Trial of Topotecan With VX-970, an ATR Kinase Inhibitor, in Small Cell Cancers)

МИШЕНИ
 ATR

СТРАНЫ: Мэриленд (США)

NCT02595931
ФАЗА I

Ингибитор киназы ATR препарат VX-970 и иринотекана гидрохлорид для лечения пациентов с метастатическими или неоперабельными солидными ATR опухолями (ATR Kinase Inhibitor VX-970 and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery)

МИШЕНИ
СТРАНЫ: Массачусетс (США), Коннектикут (США), Пенсильвания (США), Северная Каролина (США), Теннесси (США), Флорида (США), Калифорния (США)

NCT02723864
ФАЗА I

Велипариб (ABT-888), пероральный ингибитор PARP, и препарат VX-970, ингибитор ATR, в комбинации с цисплатином для пациентов с рефрактерными солидными опухолями (Veliparib (ABT-888), an Oral PARP Inhibitor, and VX-970, an ATR Inhibitor, in Combination With Cisplatin in People With Refractory Solid Tumors)

МИШЕНИ
 ATR

СТРАНЫ: Мэриленд (США), Массачусетс (США), Техас (США)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

NCT02630199**ФАЗА I**

Исследование препарата AZD6738, инновационного противоопухолевого средства, способствующего репарации повреждений ДНК, в комбинации с паклитакселом при рефрактерных злокачественных опухолях (Study of AZD6738, DNA Damage Repair/Novel Anti-cancer Agent, in Combination With Paclitaxel, in Refractory Cancer)

МИШЕНИ
ATR

СТРАНЫ: Сеул (Республика Корея)

ГЕН**BRCA1****ОБОСНОВАНИЕ**

Потеря или инактивация BRCA1 может служить предиктором чувствительности к ингибиторам PARP или ингибиторам ATR.

МУТАЦИЯ**E733*****NCT03330405****ФАЗА II**

Javelin Parp Medley: авелумаб с талазопарибом при местнораспространенных или метастатических солидных злокачественных опухолях (Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors)

МИШЕНИ
PD-L1, PARP

СТРАНЫ: Москва (Российская Федерация), Обнинск (Российская Федерация), Ярославль (Российская Федерация), Мишкольц (Венгрия), Челябинск (Российская Федерация), Копенгаген (Дания), Будапешт (Венгрия), Херлев (Дания), Печ (Венгрия), Брюссель (Бельгия)

NCT03742895**ФАЗА II**

Эффективность и безопасность олапариба (МК-7339) у ранее получавших терапию участников с распространенными злокачественными опухолями с мутацией механизма репарации гомологичной рекомбинации (HRRm) или дефицитом механизма гомологичной рекомбинации (HRD) (МК-7339-002 / LYNK-002) (Efficacy and Safety of Olaparib (MK-7339) in Participants With Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer (MK-7339-002 / LYNK-002))

МИШЕНИ
PARP

СТРАНЫ: Москва (Российская Федерация), Рязань (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Казань (Российская Федерация), Самара (Российская Федерация), Архангельск (Российская Федерация), Клуж-Напока (Румыния), Коммуна Флорешти (Румыния)

NCT04123366**ФАЗА II**

Исследование олапариба (МК-7339) в комбинации с пембролизумабом (МК-3475) в лечении распространенных злокачественных опухолей с мутациями механизма репарации гомологичной рекомбинации (HRRm) и/или дефицитом механизма гомологичной рекомбинации (HRD) (МК-7339-007/KEYLYNK-007) (Study of Olaparib (MK-7339) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in the Treatment of Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-Positive Advanced Cancer (MK-7339-007/KEYLYNK-007))

МИШЕНИ
PARP, PD-1

СТРАНЫ: Харьков (Украина), Даугавпилс (Латвия), Черкассы (Украина), Днепрпетровск (Украина), Рига (Латвия), Житомир (Украина), Кропивницкий (Украина), Запорожье (Украина), Винница (Украина), Хмельницкий (Украина)

NCT02264678**ФАЗА I/II**

Возрастающие дозы препарата AZD6738 в комбинации с химиотерапией и/или инновационными противоопухолевыми средствами (Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents)

МИШЕНИ
ATR, PARP, PD-L1

СТРАНЫ: Вильжюиф (Франция), Лондон (Великобритания), Саттон (Великобритания), Сент-Эрблен (Франция), Сеул (Корея, Республика), Соннам-Си (Корея, Республика), Нью-Йорк (США), Калифорния (США)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

NCT03127215	ФАЗА II
Исследование олапариба / трабектедина по сравнению с выбором врача при солидных опухолях (Study of Olaparib/Trabectedin vs. Doctor's Choice in Solid Tumors)	МИШЕНИ FUS-DDIT3, PARP
СТРАНЫ: Гейдельберг (Германия)	
NCT03188965	ФАЗА I
Первое проводимое у человека исследование ингибитора ATR препарата BAY1895344 при распространенных солидных злокачественных опухолях и лимфомах (First-in-human Study of ATR Inhibitor BAY1895344 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas)	МИШЕНИ ATR
СТРАНЫ: Санкт-Галлен (Швейцария), Беллинцона (Швейцария), Женева (Швейцария), Ньюкасл-Апон-Тайн (Великобритания), Саттон (Великобритания), Кардифф (Великобритания), Квебек (Канада), Оттава (Канада), Массачусетс (США), Касива (Япония)	
NCT02278250	ФАЗА I
Открытое исследование безопасности, переносимости и профиля фармакокинетики/фармакодинамики препарата VX-803/M4344 в качестве монотерапии и в комбинации с цитотоксической химиотерапией у лиц с распространенными солидными опухолями (An Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of VX-803/M4344 as a Single Agent and in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors)	МИШЕНИ ATR
СТРАНЫ: Роттердам (Нидерланды), Лондон (Великобритания), Саттон (Великобритания), Барселона (Испания), Валенсия (Испания), Мадрид (Испания), Массачусетс (США), Нью-Джерси (США), Мичиган (США), Висконсин (США)	
NCT03967938	ФАЗА II
Эффективность олапариба при распространенных злокачественных опухолях у пациентов с герминальными мутациями или соматическими опухолевыми мутациями генов гомологичной рекомбинации (Efficacy of Olaparib in Advanced Cancers Occurring in Patients With Germline Mutations or Somatic Tumor Mutations in Homologous Recombination Genes)	МИШЕНИ PARP
СТРАНЫ: Брюссель (Бельгия)	
NCT04170153	ФАЗА I
Препарат M1774 у лиц с метастатическими или местнораспространенными и нерезектабельными солидными опухолями (M1774 in Participants With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors)	МИШЕНИ ATR
СТРАНЫ: Саттон (Великобритания), Техас (США)	
NCT03669601	ФАЗА I
Препарат AZD6738 и гемцитабин в качестве комбинированной терапии (AZD6738 & Gemcitabine as Combination Therapy)	МИШЕНИ ATR
СТРАНЫ: Кембридж (Великобритания)	

ГЕН

PIK3CA

МУТАЦИЯ

R93W**ОБОСНОВАНИЕ**

Активация PIK3CA может привести к активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR и, соответственно, может указывать на чувствительность к ингибиторам этого сигнального пути. Мощные клинические данные указывают на чувствительность солидных опухолей с мутациями PIK3CA к ингибитору PI3K-альфа алпелисибу.

NCT03006172**ФАЗА I**

Изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата GDC-0077 в качестве монотерапии у участников с солидными опухолями, а также

МИШЕНИ

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

в комбинации с эндокринной и таргетной терапией у участников с раком молочной железы
 (To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0077 Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer)

PI3K-альфа,
 ароматаза, CDK4,
 CDK6, ER

СТРАНЫ: Вильжюиф (Франция), Лондон (Великобритания), Суррей (Великобритания), Бордо (Франция), Барселона (Испания), Валенсия (Испания), Массачусетс (США), Торонто (Канада), Нью-Йорк (США), Теннесси (США)

NCT02688881
ФАЗА IV

Исследование безопасности и эффективности сиролимуса у пациентов с рефрактерными солидными опухолями
 (Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sirolimus, in Subject With Refractory Solid Tumors)

МИШЕНИ
 mTOR

СТРАНЫ: Сеул (Республика Корея)

NCT03994796
ФАЗА II

Генетическое исследование для направления терапии у пациентов с метастазами в головном мозге
 (Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases)

МИШЕНИ
 ALK, ROS1, TRKA,
 TRKB, TRKC, CDK4,
 CDK6, PI3K, mTOR

СТРАНЫ: Аляска (США), Вермонт (США), Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Коннектикут (США), Нью-Джерси (США)

NCT03297606
ФАЗА II

Канадское исследование составления профиля и использования таргетных лекарственных средств (CAPTUR)
 (Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR))

МИШЕНИ
 VEGFR, ABL, SRC,
 ALK, AXL, MET,
 ROS1, TRKA, TRKB,
 TRKC, CDK4, CDK6,
 PDGFR, EGFR, PD-1,
 CTLA-4, PARP, CSF1R,
 FLT3, RET, mTOR,
 ERBB2, ERBB3, BRAF,
 MEK, SMO

СТРАНЫ: Монреаль (Канада), Оттава (Канада), Кингстон (Канада), Торонто (Канада), Саскатун (Канада), Лондон (Канада), Регина (Канада), Ванкувер (Канада)

NCT01827384
ФАЗА II

Основанная на молекулярном профилировании таргетная терапия для пациентов с распространенными солидными опухолями
 (Molecular Profiling-Based Targeted Therapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors)

МИШЕНИ
 PARP, mTOR, MEK,
 WEE1

СТРАНЫ: Нью-Джерси (США), Пенсильвания (США), Мэриленд (США), Кентукки (США), Колорадо (США), Техас (США)

NCT03017521
ФАЗА II

Исследование мутаций генов K-BASKET, TAS-117, PI3K/АКТ
 (K-BASKET, TAS-117, PI3K/АКТ Gene Aberration)

МИШЕНИ
 АКТ2, АКТ1, АКТ3

СТРАНЫ: Сеул (Республика Корея)

NCT03239015
ФАЗА II

Эффективность и безопасность таргетной прецизионной терапии при рефрактерных опухолях с молекулярными мутациями, поддающимися лекарственному воздействию
 (Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event)

МИШЕНИ
 EGFR, ERBB2,
 ERBB4, PARP, mTOR,
 MET, RET, ROS1,
 VEGFR, BRAF, CDK4,
 CDK6

СТРАНЫ: Шанхай (Китай)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
NCT03842228

Копанлисиб, олапариб и дурвалумаб для пациентов с метастатическими или нерезектабельными солидными опухолями
 (Copanlisib, Olaparib, and Durvalumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors)

СТРАНЫ: Массачусетс (США), Колорадо (США), Техас (США)

ФАЗА II
МИШЕНИ
 PI3K, PD-L1, PARP

NCT03711058

Исследование ингибитора PI3K (копанлисиба) и антитела PD-1 ниволумаба при рецидивирующих/рефрактерных солидных опухолях с расширенной когортой пациентов с колоректальным раком без дефицита репарации ошибочно спаренных оснований (MSS)
 (Study of PI3Kinase Inhibition (Copanlisib) and Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Relapsed/Refractory Solid Tumors With Expansions in Mismatch-repair Proficient (MSS) Colorectal Cancer)

СТРАНЫ: Мэриленд (США)

ФАЗА I/II
МИШЕНИ
 PD-1, PI3K

NCT02159989

Сапанисертиб и зив-афлиберцепт для лечения пациентов с рецидивирующими солидными опухолями, которые являются метастатическими или неоперабельными
 (Sapanisertib and Ziv-Aflibercept in Treating Patients With Recurrent Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery)

СТРАНЫ: Техас (США)

ФАЗА I
МИШЕНИ
 PIGF, VEGFA, VEGFB, mTORC1, mTORC2

ГЕН

RAD54L
ОБОСНОВАНИЕ

Инактивация RAD54L может служить предиктором чувствительности к ингибиторам PARP.

МУТАЦИЯ

S495*
NCT03330405

Javelin Parp Medley: авелумаб с талазопарибом при местнораспространенных или метастатических солидных злокачественных опухолях
 (Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors)

СТРАНЫ: Москва (Российская Федерация), Обнинск (Российская Федерация), Ярославль (Российская Федерация), Мишкольц (Венгрия), Челябинск (Российская Федерация), Копенгаген (Дания), Будапешт (Венгрия), Херлев (Дания), Печ (Венгрия), Брюссель (Бельгия)

ФАЗА II
МИШЕНИ
 PD-L1, PARP

NCT03742895

Эффективность и безопасность олапариба (МК-7339) у ранее получавших терапию участников с распространенными злокачественными опухолями с мутацией механизма репарации гомологичной рекомбинации (HRRm) или дефицитом механизма гомологичной рекомбинации (HRD) (МК-7339-002 / LYNK-002)

(Efficacy and Safety of Olaparib (MK-7339) in Participants With Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer (MK-7339-002 / LYNK-002))

СТРАНЫ: Москва (Российская Федерация), Рязань (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Казань (Российская Федерация), Самара (Российская Федерация), Архангельск (Российская Федерация), Клуж-Напока (Румыния), Коммуна Флорешти (Румыния)

ФАЗА II
МИШЕНИ
 PARP

NCT04123366

Исследование олапариба (МК-7339) в комбинации с пембролизумабом (МК-3475) в лечении распространенных злокачественных опухолей с мутациями механизма репарации гомологичной рекомбинации (HRRm) и/или дефицитом механизма гомологичной рекомбинации (HRD) (МК-7339-007/KEYLYNK-007)

ФАЗА II
МИШЕНИ
 PARP, PD-1

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(Study of Olaparib (MK-7339) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in the Treatment of Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-Positive Advanced Cancer (MK-7339-007/KEYLYNK-007))

СТРАНЫ: Харьков (Украина), Даугавпилс (Латвия), Черкассы (Украина), Днепропетровск (Украина), Рига (Латвия), Житомир (Украина), Кропивницкий (Украина), Запорожье (Украина), Винница (Украина), Хмельницкий (Украина)

НСТ02264678
ФАЗА I/II

Возрастающие дозы препарата AZD6738 в комбинации с химиотерапией и/или инновационными противоопухолевыми средствами (Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents)

МИШЕНИ
 ATR, PARP, PD-L1

СТРАНЫ: Вильжюиф (Франция), Лондон (Великобритания), Саттон (Великобритания), Сент-Эрблен (Франция), Сеул (Корея, Республика), Соннам-Си (Корея, Республика), Нью-Йорк (США), Калифорния (США)

НСТ03127215
ФАЗА II

Исследование олапариба / трабектедина по сравнению с выбором врача при солидных опухолях (Study of Olaparib/Trabectedin vs. Doctor's Choice in Solid Tumors)

МИШЕНИ
 FUS-DDIT3, PARP

СТРАНЫ: Гейдельберг (Германия)

НСТ03967938
ФАЗА II

Эффективность олапариба при распространенных злокачественных опухолях у пациентов с герминальными мутациями или соматическими опухолевыми мутациями генов гомологичной рекомбинации (Efficacy of Olaparib in Advanced Cancers Occurring in Patients With Germline Mutations or Somatic Tumor Mutations in Homologous Recombination Genes)

МИШЕНИ
 PARP

СТРАНЫ: Брюссель (Бельгия)

НСТ03297606
ФАЗА II

Канадское исследование составления профиля и использования таргетных лекарственных средств (CAPTUR) (Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR))

МИШЕНИ
 VEGFR, ABL, SRC, ALK, AXL, MET, ROS1, TRKA, TRKC, DDR2, KIT, PDGFR, EGFR, PD-1, CTLA-4, PARP, CDK4, CDK6, CSF1R, FLT3, RET, mTOR, ERBB2, ERBB3, BRAF, MEK, SMO

СТРАНЫ: Монреаль (Канада), Оттава (Канада), Кингстон (Канада), Торонто (Канада), Саскатун (Канада), Лондон (Канада), Регина (Канада), Ванкувер (Канада)

НСТ01827384
ФАЗА II

Основанная на молекулярном профилировании таргетная терапия для пациентов с распространенными солидными опухолями (Molecular Profiling-Based Targeted Therapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors)

МИШЕНИ
 PARP, mTOR, MEK, WEE1

СТРАНЫ: Нью-Джерси (США), Пенсильвания (США), Мэриленд (США), Кентукки (США), Колорадо (США), Техас (США).

НСТ02769962
ФАЗА I/II

Исследование препарата CRLX101, наночастиц камптотецина с олапарибом, у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным мелкоклеточным раком легкого (Trial of CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin With Olaparib in People With Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer)

МИШЕНИ
 PARP, TOP1

СТРАНЫ: Мэриленд (США)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НСТ02484404**ФАЗА I/II**

Исследование фаз I/II антитела к лиганду-1 запрограммированной гибели клетки MEDI4736 в комбинации с олапарибом и/или цедиранибом при распространенных солидных опухолях и распространенным или рецидивирующем раке яичника, тройном негативном раке молочной железы, раке легкого, раке предстательной железы и колоректальном раке (Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers)

МИШЕНИ
PARP, PD-L1, VEGFRs

СТРАНЫ: Мэриленд (США)

ГЕН**RICTOR****ОБОСНОВАНИЕ****МУТАЦИЯ****амплификация**

Амплификация гена RICTOR может служить предиктором чувствительности к двойным ингибиторам mTORC1/mTORC2, а также к двойным ингибиторам PI3K/mTOR.

НСТ02159989**ФАЗА I**

Сапанисертиб и зив-афлиберцепт для лечения пациентов с рецидивирующими солидными опухолями, которые являются метастатическими или неоперабельными (Sapanisertib and Ziv-Aflibercept in Treating Patients With Recurrent Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery)

МИШЕНИ
PIGF, VEGFA, VEGFB, mTORC1, mTORC2

СТРАНЫ: Техас (США)

НСТ03065062**ФАЗА I**

Исследование ингибитора CDK4/6 палбоциклиба (PD-0332991) в комбинации с ингибитором PI3K/mTOR гедатолисибом (PF-05212384) для пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легкого, поджелудочной железы, головы и шеи и с другими солидными опухолями (Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the PI3K/mTOR Inhibitor Gedatolisib (PF-05212384) for Patients With Advanced Squamous Cell Lung, Pancreatic, Head & Neck and Other Solid Tumors)

МИШЕНИ
PI3K-альфа, PI3K-гамма, mTORC1, mTORC2, CDK4, CDK6

СТРАНЫ: Массачусетс (США)

НСТ03154294**ФАЗА I**

Оценка безопасности и переносимости препарата TAK-228 в комбинации с препаратом TAK-117 и паклитакселом при распространенных солидных опухолях (Evaluation of the Safety and Tolerability of TAK-228 With TAK-117 and Paclitaxel in Advanced Solid)

МИШЕНИ
PI3K-alpha, mTORC1, mTORC2

СТРАНЫ: Южная Дакота (США)

НСТ02719691**ФАЗА I**

Исследование фазы I препаратов MLN0128 и MLN8237 у пациентов с распространенными солидными злокачественными опухолями и с метастатическим тройным негативным раком молочной железы (Phase I Study of MLN0128 and MLN8237 in Patients With Advanced Solid Tumors and Metastatic Triple-negative Breast Cancer)

МИШЕНИ
Аврора-киназа А, mTORC1, mTORC2

СТРАНЫ: Колорадо (США)

НСТ03017833**ФАЗА I**

Сапанисертиб и метформин для лечения пациентов с распространенными или метастатическими, рецидивирующими или рефрактерными злокачественными опухолями (Sapanisertib and Metformin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Relapsed or Refractory Cancers)

МИШЕНИ
mTORC1, mTORC2

СТРАНЫ: Техас (США)

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

NCT03430882

Сапанисертиб, карбоплатин и паклитаксел для лечения пациентов с рецидивирующими или рефрактерными злокачественными опухолями (Sapanisertib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Refractory Malignant Solid Tumors)

СТРАНЫ: Техас (США)

ФАЗА I

МИШЕНИ
mTORC1, mTORC2

SAMPLE

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

Варианты, значимость которых
неизвестна

ПРИМЕЧАНИЕ: в опухоли данного пациента выявлен 1 или несколько вариантов, значимость которых неизвестна. Эти варианты могут не быть адекватно описаны в научной литературе на момент выпуска данного отчёта и/или геномный контекст этих мутаций делает их значимость неясной. Они перечислены в данном отчёте на случай, если в будущем будет установлена их клиническая значимость.

AKT3 участок сплайсинга 1355-1G>A	ARID1A M1702I	BRCA1 D825H и R1470T	BRCA2 E1928Q
CDH1 L815M, P373A, Q351E и S469F	CDKN1A V25G	CREBBP E1561Q	CUL4A E579Q
ERBB3 E1219K, E928K, M1200I и R1203K	ESR1 R269C	FGF23 H133D	FGF6 T47M
FLCN E305K	KMT2A (MLL) A53V	MLL2 L1935V и S456L	NF1 I1309M
NOTCH2 L1663V	NOTCH3 Q1244H	PTCH1 E1438Q	SDHA амплификация
SRC H387Y	TEK S654L	TSC2 D624H и E652Q	

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

Гены, анализируемые методом
FoundationOne® CDx

Метод FoundationOne® CDx разработан для изучения генов, которые бывают изменены в солидных опухолях человека и являются валидированными мишенями терапии, зарегистрированной или изучаемой в клинических исследованиях и/или несомненными драйверами онкогенеза, в соответствии с текущими данными. Данный анализ включает 324 гена, а также интроны 36 генов, участвующие в перестройках. Аналитический метод будет периодически обновляться, отражая новые знания о биологии злокачественных опухолей.

Список генов ДНК: секвенирование всех кодирующих участков генов для определения нуклеотидных замен, инсерций / делеций и изменения числа копий

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	C11orf30 (EMSY)	C17orf39 (GID4)	CALR	CARD11	CASP8	CBFB	CBL	CCND1
CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B
CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R
CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1
EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRFI1	ESR1	EZH2
FAM46C	FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12
FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3
GATA4	GATA6	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3
JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6
KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4
MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NRAS	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2
PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2
POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A	PRKCI	PTCH1
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOCS1
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1	WT1	XPO1
XRCC2	ZNF217	ZNF703						

Список генов ДНК: для выявления отдельных перестроек

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A (MLL)
MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1
RARA	RET	ROS1	RSP02	SDC4	SLC34A2	TERC*	TERT**	TPRSS2

*TERC — это NCRNA.

**Изучается промоторный участок гена TERT.

Дополнительный анализ: для выявления отдельных онкологических геномных сигнатур

Показатель потери гетерозиготности (LOH)

Микросателлитный статус (MS)

Мутационная нагрузка опухоли (TMB)

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

Аналитический метод FoundationOne CDx отвечает требованиям Европейской директивы 98/79 ЕС по медицинским изделиям для диагностики *in vitro* и зарегистрирован как сертифицированный для Евросоюза метод диагностики *in vitro* (CE-IVD) уполномоченным представителем компании Foundation Medicine в ЕС (Qarad b.v.b.a, Ciplastraat 3, 2440 Geel, Belgium).

O FOUNDATIONONE CDx

Метод FoundationOne CDx был разработан, а его функциональные характеристики были определены компанией Foundation Medicine, Inc. (Foundation Medicine). Метод FoundationOne CDx может использоваться для клинических целей и не должен рассматриваться как исключительно исследовательский или применяемый в целях науки метод. Референсные клинические лаборатории Foundation Medicine квалифицированы для проведения клинических тестов высокой сложности.

Техническая информация и подробности функциональной спецификации содержатся на сайте www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech.

ПРЕДПОЛАГАЕМОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

FoundationOne CDx (F1CDx) — это метод диагностики *in vitro* на основе секвенирования нового поколения, позволяющий выявлять мутации в виде замен, инсерций и делеций (инделлы), а также изменений числа копий (CNA) в 324 генах, и определённые генные перестройки, а также геномные сигнатуры, в том числе микросателлитную нестабильность (MSI) и мутационную нагрузку опухоли (TMB), а для определённых форм рака яичника — и показатель потери гетерозиготности (LOH), с использованием ДНК, которую выделяют из образцов опухолевой ткани, фиксированных формалином и погруженных в парафин (FFPE). Тест показан в качестве метода диагностики для выявления пациентов, которые могут получить пользу от определённой терапии в соответствии с зарегистрированными показаниями. Кроме того, метод F1CDx предназначен для получения профиля опухолевых мутаций для дальнейшего использования квалифицированными медицинскими работниками в соответствии с профессиональными онкологическими рекомендациями для пациентов солидными злокачественными опухолями.

ПРИНЦИПЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

Метод FoundationOne CDx проводится исключительно как лабораторная услуга с использованием ДНК, которую извлекают из опухолевых образцов, фиксированных формалином и погруженных в парафин (FFPE). Предложенный анализ включает метод экстракции отдельной ДНК из стандартных FFPE образцов, полученных при биопсии или хирургической резекции; 50–1000 нг используются для подготовки библиотек полного генома методом фрагментации и основанному на гибридизации захвату всех кодирующих экзонов из 309 связанных со злокачественными опухолями генов, одного промоторного участка, одного некодирующего участка (нкРНК), а также отдельных интронных участков из 34 генов, для которых характерны частые перестройки, и 21 из которых также включает кодирующие экзоны. Таким образом, анализ включает выявление изменений в 324 генах. С помощью платформы Illumina® HiSeq гибридные библиотеки секвенируются с высоким однородным покрытием (целью является медиана покрытия >500X, где для >99% экзонов охват составляет >100X). Данные секвенирования обрабатываются с помощью индивидуальной последовательности анализа, разработанной для точного выявления всех классов геномных изменений, включая замены оснований, инделлы, локальные амплификации генов, делеции гомозиготных генов, отдельные геномные перестройки (например, слияния генов). Кроме того, сообщаются геномные сигнатуры, в том числе показатель потери гетерозиготности (LOH), микросателлитная нестабильность (MSI) и мутационная нагрузка опухоли (TMB).

ОТЧЁТ

Отчёт включает анализ опубликованных в профессиональных журналах исследований и другой общедоступной информации, обнаруженной компанией Foundation Medicine; эти анализы и информация могут включать взаимосвязь между молекулярными мутациями (или их отсутствием) и одним или более препаратами с потенциальной клинической пользой (или её отсутствием), включая потенциальные препараты, изучаемые в клинических исследованиях. Отчёт F1CDx может использоваться как вспомогательный инструмент для определения возможности участия в клинических исследованиях в зависимости от молекулярных характеристик. Примечание: взаимосвязь терапии с геномной мутацией или сигнатурой необязательно означает фармакологическую эффективность (или её отсутствие); отсутствие взаимосвязи терапии с геномной мутацией или сигнатурой необязательно означает отсутствие фармакологической эффективности (или её наличие).

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

Диагностическая значимость

Метод FoundationOne CDx позволяет выявить мутации определённых связанных со злокачественными опухолями генов или частей этих генов (биомаркеров). В некоторых случаях в отчёте освещаются определённые негативные результаты, относящиеся к клинически значимым биомаркерам.

Указания на мутации с оговоркой (сомнительные и субклональные)

Если мутация обозначена как «амплификация — сомнительная», это означает, что данные анализа FoundationOne CDx позволили получить некоторые, но не однозначные, доказательства того, что число копий гена превышает порог, позволяющий говорить об амплификации. Порог, используемый в FoundationOne CDx для определения амплификации генов, составляет четыре (4) для ERBB2 и шесть (6) для всех остальных генов. Напротив, если мутация указана как «потеря — сомнительная», это означает, что по данным анализа FoundationOne CDx получены некоторые, но не однозначные, доказательства гомозиготной делеции данного гена. Если мутация указана как «субклональная», это означает, что с помощью аналитической методологии FoundationOne CDx она выявлена в <10% изученной опухолевой ДНК.

Ранжирование мутаций и препаратов

Геномные сигнатуры и генные мутации

Терапия, перечисляется на основе следующих критериев: терапия, зарегистрированная в ЕС для такого типа опухоли, как у пациента (в алфавитном порядке в рамках каждой категории NCCN), затем терапия, зарегистрированная в ЕС для других типов опухолей (в алфавитном порядке в рамках каждой категории NCCN).

Клинические исследования

Педиатрическая квалификация исследования → географическая близость → более поздняя фаза исследования.

Категории Национальной объединённой онкологической сети (NCCN)

Геномные сигнатуры и генные мутации, выявленные в ходе анализа, могут быть ассоциированы с определёнными препаратами или биологическими средствами, входящими в Компендиум® лекарственных средств и биологических средств Национальной объединённой онкологической сети (NCCN) (www.nccn.org). Категории доказательств NCCN и Консенсусное мнение отражают наиболее высокую возможную категорию для конкретной терапии в связи с каждым биомаркером или выявленной мутацией. Тем не менее, следует отметить, что точность и применимость этих категорий NCCN в рамках отчёта может зависеть от анамнеза, дополнительной информации о биомаркерах, возраста пациента и/или сопутствующих мутаций. Дополнительная информация о категориях NCCN содержится в Компендиуме® NCCN. Ссылка приводится с разрешения Руководства по онкологической клинической практике NCCN (Руководство® NCCN).© Национальная объединённая онкологическая сеть, 2020 год. Все права защищены. Чтобы изучить наиболее новую и полную версию руководства, следует обратиться к сайту NCCN.org. NCCN не даёт каких-либо гарантий в отношении содержания, его применения или использования, и отказывается от какой-либо ответственности за применение или использование этих данных каким-либо способом.

Ограничения

1. Определение MSI-H/MSS методом F1CDx основано на полногеномном анализе 95 микросателлитных локусов, а не на 5 или 7 локусах MSI, описанных в текущих клинических рекомендациях. Пороговое значение для MSI-H/MSS было определено методом аналитической конкордантности к сравниваемым методам (ИГХ и ПЦР) с использованием ткани опухолей матки, слепой кишки и колоректального рака FFPE. Клиническая значимость качественного определения MSI не установлена. Что касается результатов анализа микросателлитной нестабильности (MSI), следует рассматривать возможность подтверждающего анализа с помощью валидированного ортогонального метода.
2. TMB определяется методом F1CDx на основе подсчёта общего числа всех синонимичных и несинонимичных вариантов, присутствующих с частотой 5% аллелей или выше (после фильтрации) и сообщается как число мутаций на мегабазу (мут/Мб) с округлением до ближайшего целого числа. Клиническая значимость TMB, определённой с помощью данной панели, не установлена.
3. Показатель LOH определяется путем анализа SNP, расположенных с интервалами в 1 мегабазу по всему геному в рамках теста FoundationOne CDx, и путем экстраполяции профиля LOH исключая сегменты LOH, охватывающие всю хромосому или все плечо хромосомы. Детекция LOH верифицирована только для пациенток с раком яичника, а результат

Номер теста
 ORD-0800355-01

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

показателя LOH может быть сообщен для эпителиального рака яичника, брюшины или фаллопиевой трубы. Показатель LOH будет сообщен как «невозможно определить», если качество образца не позволяет уверенно определить LOH. Результативность определения LOH не установлена для образцов, содержащих менее 35% опухолевой ткани. Возможно потенциальное взаимодействие этанола с детекцией LOH. Не продемонстрировано эффектов окислена, гемоглобина и триглицеридов на определение показателя LOH.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ НЕ УКАЗАН

Для препаратов с потенциальной клинической пользой (или потенциальным отсутствием клинической пользы) не проводится оценка источника или уровня опубликованных доказательств.

БЕЗ ГАРАНТИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗЫ

Данный отчет не подразумевает обещаний или гарантий того, что конкретный препарат будет эффективен в лечении заболевания какого-либо пациента. Данный отчет также не подразумевает обещаний или гарантий того, что у препарата с потенциальным отсутствием клинической пользы действительно не будет клинической пользы.

БЕЗ ГАРАНТИИ ФИНАНСОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Компания Foundation Medicine не даёт обещаний или гарантий того, что медицинское учреждение, страховщик или другая третья сторона, осуществляющая оплату, частная или государственная, возместит пациенту стоимость анализа FoundationOne CDx.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ВРАЧА

Препараты, перечисленные в данном отчёте, могут не подходить конкретному пациенту. Выбор какого-либо, всех или ни одного из препаратов, ассоциированных с потенциальной клинической пользой (или её потенциальным отсутствием) остаётся полностью на усмотрение лечащего врача. Информацию в данном отчёте следует рассматривать в комбинации с любой другой релевантной информацией о конкретном пациенте, прежде чем лечащий врач пациента порекомендует курс терапии. Решения об оказании медицинской помощи и о лечении пациента должны быть основаны на независимом медицинском суждении лечащего врача, с учётом всей применимой информации о состоянии пациента, включая анамнез, в том числе семейный, результаты врачебных осмотров, результаты других диагностических тестов и предпочтения пациента, в соответствии со стандартом терапии в конкретном регионе. Решения лечащего врача не должны быть основаны на результатах одного анализа, например, данного, или на информации из данного отчёта. Определённые характеристики образцов или вариантов могут приводить к снижению чувствительности. Метод FoundationOne CDx проводится с использованием ДНК, извлечённой из опухоли, и герминальные мутации как таковые могут не быть сообщены.

ОТДЕЛЬНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Сокращение	Определение
DCR	Частота контроля заболевания (Disease control rate)
DNMT	ДНК-метилтрансфераза (DNA methyltransferase)
HR	Отношение рисков (Hazard ratio)
ITD	Внутренняя тандемная дупликация (Internal tandem duplication)
MMR	Механизм репарации ошибочно спаренных оснований (Mismatch repair)
NOS	Если не указано иное (Not otherwise specified)
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
ИТК	Ингибитор тирозинкиназы
мут/Мб	Число мутаций на мегабазу
ОВ	Общая выживаемость
ПЗ	Прогрессирование заболевания
ПО	Полный ответ
СЗ	Стабилизация заболевания
ЧО	Частичный ответ
ЧОО	Частота объективных ответов

Версия PDF Service: 2.9.0

Медиана покрытия для экзонов для данного образца составила 1323x

Номер теста
 ORD-0800355-01

ПРИЛОЖЕНИЕ

Ссылки

1. Samstein RM, et al. *Nat. Genet.* (2019) PMID: 30643254
2. Goodman AM, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2017) PMID: 28835386
3. Goodman AM, et al. *Cancer Immunol Res* (2019) PMID: 31405947
4. Cristescu R, et al. *Science* (2018) PMID: 30309915
5. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
6. Chalmers ZR, et al. *Genome Med* (2017) PMID: 28420421
7. Pfeifer GP, et al. *Mutat. Res.* (2005) PMID: 15748635
8. Hill VK, et al. *Annu Rev Genomics Hum Genet* (2013) PMID: 23875803
9. Pfeifer GP, et al. *Oncogene* (2002) PMID: 12379884
10. Rizvi NA, et al. *Science* (2015) PMID: 25765070
11. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. *Nature* (2013) PMID: 23636398
12. Briggs S, et al. *J. Pathol.* (2013) PMID: 23447401
13. Heitzer E, et al. *Curr. Opin. Genet. Dev.* (2014) PMID: 24583393
14. Nature (2012) PMID: 22810696
15. Roberts SA, et al. *Nat. Rev. Cancer* (2014) PMID: 25568919
16. Gatalica Z, et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2014) PMID: 25392179
17. Kroemer G, et al. *Oncoimmunology* (2015) PMID: 26140250
18. Lal N, et al. *Oncoimmunology* (2015) PMID: 25949894
19. Le DT, et al. *N. Engl. J. Med.* (2015) PMID: 26028255
20. Ayers et al., 2016; ASCO-SITC Abstract P60
21. Zigelboim I, et al. *J. Clin. Oncol.* (2007) PMID: 17513808
22. Hampel H, et al. *Cancer Res.* (2006) PMID: 16885385
23. Stelloo E, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 27006490
24. Kanopiene D, et al. *Medicina (Kaunas)* (2014) PMID: 25458958
25. Black D, et al. *J. Clin. Oncol.* (2006) PMID: 16549821
26. Nout RA, et al. *Gynecol. Oncol.* (2012) PMID: 22609107
27. Steinbakk A, et al. *Cell Oncol (Dordr)* (2011) PMID: 21547578
28. Bilbao C, et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010) PMID: 20005452
29. Guastadisegni C, et al. *Eur. J. Cancer* (2010) PMID: 20627535
30. Pawlik TM, et al. *Dis. Markers* (2004) PMID: 15528785
31. Kocarnik JM, et al. *Gastroenterol Rep (Oxf)* (2015) PMID: 26337942
32. Hiyama T, et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (2004) PMID: 15209621
33. Wu MS, et al. *Cancer Res.* (1998) PMID: 9537253
34. dos Santos NR, et al. *Gastroenterology* (1996) PMID: 8536886
35. Fang WL, et al. *Biomed Res Int* (2013) PMID: 23555086
36. Farris AB, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* (2011) PMID: 21422910
37. Agaram NP, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2010) PMID: 20395525
38. Ruemmele P, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* (2009) PMID: 19252434
39. Planck M, et al. *Cancer* (2003) PMID: 12627520
40. Hibi K, et al. *Jpn. J. Cancer Res.* (1995) PMID: 7775257
41. Muneyuki T, et al. *Dig. Dis. Sci.* (2000) PMID: 11117578
42. Zhang SH, et al. *World J. Gastroenterol.* (2005) PMID: 15918185
43. Chiappini F, et al. *Carcinogenesis* (2004) PMID: 14656944
44. Suto T, et al. *J Surg Oncol* (2001) PMID: 11223838
45. Momoi H, et al. *J. Hepatol.* (2001) PMID: 11580146
46. Liengswangwong U, et al. *Int. J. Cancer* (2003) PMID: 14506736
47. Moy AP, et al. *Virchows Arch.* (2015) PMID: 25680569
48. Yoshida T, et al. *J. Gastroenterol.* (2000) PMID: 11063221
49. Pritchard CC, et al. *Nat Commun* (2014) PMID: 25255306
50. Azzouzi AR, et al. *BJU Int.* (2007) PMID: 17233803
51. Burger M, et al. *J. Mol. Med.* (2006) PMID: 16924473
52. Bai S, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2013) PMID: 23690119
53. Giedl J, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2014) PMID: 25319978
54. Yamamoto Y, et al. *Clin. Cancer Res.* (2006) PMID: 16675567
55. You JF, et al. *Br. J. Cancer* (2010) PMID: 21081928
56. Bairwa NK, et al. *Methods Mol. Biol.* (2014) PMID: 24623249
57. Boland CR, et al. *Cancer Res.* (1998) PMID: 9823339
58. Boland CR, et al. *Gastroenterology* (2010) PMID: 20420947
59. Kaufman B, et al. *J. Clin. Oncol.* (2015) PMID: 25366685
60. Mateo J, et al. *N. Engl. J. Med.* (2015) PMID: 26510020
61. Tutt A, et al. *Lancet* (2010) PMID: 20609467
62. Robson M, et al. *N. Engl. J. Med.* (2017) PMID: 28578601
63. Mirza MR, et al. *N. Engl. J. Med.* (2016) PMID: 27717299
64. Sandhu SK, et al. *Lancet Oncol.* (2013) PMID: 23810788
65. Swisher EM, et al. *Lancet Oncol.* (2017) PMID: 27908594
66. Drew Y, et al. *Br. J. Cancer* (2016) PMID: 27002934
67. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* (2017) PMID: 28754483
68. Ledermann JA, et al. *Lancet Oncol.* (2016) PMID: 27617661
69. Fong PC, et al. *N. Engl. J. Med.* (2009) PMID: 19553641
70. Audeh MW, et al. *Lancet* (2010) PMID: 20609468
71. Fong PC, et al. *J. Clin. Oncol.* (2010) PMID: 20406929
72. Gelmon KA, et al. *Lancet Oncol.* (2011) PMID: 21862407
73. Kaye SB, et al. *J. Clin. Oncol.* (2012) PMID: 22203755
74. Domchek SM, et al. *Gynecol. Oncol.* (2016) PMID: 26723501
75. Moore K, et al. *N. Engl. J. Med.* (2018) PMID: 30345884
76. Golan T, et al. *N. Engl. J. Med.* (2019) PMID: 31157963
77. Thomas A, et al. *J. Clin. Oncol.* (2018) PMID: 29252124
78. Saito YD, et al. *Cancer Treat Res Commun* (2018) PMID: 31299005
79. Do K, et al. *J. Clin. Oncol.* (2015) PMID: 25964244
80. De Bono et al., 2019; ASCO Abstract 3007
81. O'Carrigan et al., 2016; ASCO Abstract 2504
82. Yap et al., 2016; AACR-NCI-EORTC Abstract 1LBA
83. Pouliot GP, et al. *PLoS ONE* (2019) PMID: 31721781
84. Kim H, et al. *Clin. Cancer Res.* (2017) PMID: 27993965
85. Jin J, et al. *Neoplasia* (2018) PMID: 29605721
86. Tate JG, et al. *Nucleic Acids Res.* (2019) PMID: 30371878
87. Yang J, et al. *Oncol Lett* (2013) PMID: 23599763
88. Su WP, et al. *Oncotarget* (2014) PMID: 25051366
89. O'Donovan PJ, et al. *Carcinogenesis* (2010) PMID: 20400477
90. Nelson AC, et al. *Radiat. Res.* (2010) PMID: 20681793
91. Silver DP, et al. *Cancer Discov* (2012) PMID: 22843421
92. Ludwig T, et al. *Genes Dev.* (2001) PMID: 11358863
93. Landrum MJ, et al. *Nucleic Acids Res.* (2018) PMID: 29165669
94. Miki Y, et al. *Science* (1994) PMID: 7545954
95. Wooster R, et al. *Nature* () PMID: 8524414
96. Ford D, et al. *Lancet* (1994) PMID: 7907678
97. MedGenMed (2005) PMID: 16369438
98. Whittemore AS, et al. *Am. J. Hum. Genet.* (1997) PMID: 9042908
99. Claus EB, et al. *Cancer* (1996) PMID: 8635102
100. Struewing JP, et al. *N. Engl. J. Med.* (1997) PMID: 9145676
101. Oddoux C, et al. *Nat. Genet.* (1996) PMID: 8841192
102. King MC, et al. *Science* (2003) PMID: 14576434
103. Hall MJ, et al. *Cancer* (2009) PMID: 19241424
104. Andre F, et al. *N. Engl. J. Med.* (2019) PMID: 31091374
105. Fritsch C, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2014) PMID: 24608574
106. Park HS, et al. *PLoS ONE* (2016) PMID: 27105424
107. Andre F, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 27091708
108. Janku F, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2011) PMID: 21216929
109. Moulder S, et al. *Ann. Oncol.* (2015) PMID: 25878190
110. Lim SM, et al. *Oncotarget* (2016) PMID: 26859683
111. Meric-Bernstam F, et al. *Clin. Cancer Res.* (2012) PMID: 22422409
112. Dolly SO, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 26787751
113. Rodon J, et al. *Invest New Drugs* (2014) PMID: 24652201
114. Bendell JC, et al. *J. Clin. Oncol.* (2012) PMID: 22162589
115. Heudel PE, et al. *Br. J. Cancer* (2017) PMID: 28072765
116. Vansteenkiste JF, et al. *J Thorac Oncol* (2015) PMID: 26098748
117. Juric D, et al. *J. Clin. Oncol.* (2018) PMID: 29401002
118. Schmid P, et al. *J. Clin. Oncol.* (2019) PMID: 31841354
119. Banerji et al., 2015; ASCO Abstract 2500
120. Turner NC, et al. *Ann. Oncol.* (2019) PMID: 30860570
121. Esteve FJ, et al. *Am. J. Pathol.* (2010) PMID: 20813970
122. Baselga J, et al. *J. Clin. Oncol.* (2014) PMID: 25332247
123. Chakrabarty A, et al. *Oncogene* (2010) PMID: 20581867
124. Kataoka Y, et al. *Ann. Oncol.* (2010) PMID: 19633047
125. Wang L, et al. *BMC Cancer* (2011) PMID: 21676217
126. Chou CC, et al. *Med. Oncol.* (2009) PMID: 19012001
127. Zhang ZC, et al. *Oncotargets Ther* (2014) PMID: 24672248
128. Lin DC, et al. *Nat. Genet.* (2014) PMID: 24952746
129. Or YY, et al. *Int. J. Cancer* (2006) PMID: 16114017
130. Fendri A, et al. *Cancer Sci.* (2009) PMID: 19735264
131. Jiang N, et al. *Oncol. Rep.* (2014) PMID: 25109408
132. Zhang JW, et al. *Chin J Cancer* (2015) PMID: 25963410
133. Hui AB, et al. *Int. J. Oncol.* (2002) PMID: 11836556
134. Yip WK, et al. *Pathol. Oncol. Res.* (2016) PMID: 26581613
135. Lui VW, et al. *Cancer Discov* (2013) PMID: 23619167
136. Suda T, et al. *BMC Cancer* (2012) PMID: 22994622
137. Fenic I, et al. *Oncol. Rep.* (2007) PMID: 17549376
138. Sticht C, et al. *Br. J. Cancer* (2005) PMID: 15700036
139. Samuels Y, et al. *Cancer Cell* (2005) PMID: 15950905
140. Nat. Rev. Cancer (2009) PMID: 19629070
141. Kang S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2005) PMID: 15647370
142. Ikenoue T, et al. *Cancer Res.* (2005) PMID: 15930273
143. Gymnopoulos M, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2007) PMID: 17376864
144. Horn S, et al. *Oncogene* (2008) PMID: 18317450
145. Rudd ML, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21266528
146. Hon WC, et al. *Oncogene* (2012) PMID: 22120714
147. Burke JE, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2012) PMID: 22949682
148. Wu H, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2009) PMID: 19915146
149. Laurenti R, et al. *Rev Saude Publica* (1990) PMID: 2103068
150. Dan S, et al. *Cancer Res.* (2010) PMID: 20530683
151. Oda K, et al. *Cancer Res.* (2008) PMID: 18829572
152. Zhao L, et al. *Oncogene* (2008) PMID: 18794883
153. Ross RL, et al. *Oncogene* (2013) PMID: 22430209
154. Riviere JB, et al. *Nat. Genet.* (2012) PMID: 22729224
155. Shibata T, et al. *Cancer Lett.* (2009) PMID: 19394761
156. Dogruluk T, et al. *Cancer Res.* (2015) PMID: 26627007
157. Croessmann S, et al. *Clin. Cancer Res.* (2018) PMID: 29284706
158. Ng PK, et al. *Cancer Cell* (2018) PMID: 29533785
159. Williamson CT, et al. *Nat Commun* (2016) PMID: 27958275
160. Bitler BG, et al. *Nat. Med.* (2015) PMID: 25686104
161. Kim KH, et al. *Nat. Med.* (2015) PMID: 26552009
162. Wiegand KC, et al. *BMC Cancer* (2014) PMID: 24559118
163. Huang HN, et al. *Mod. Pathol.* (2014) PMID: 24336158
164. Samartzis EP, et al. *Oncotarget* (2014) PMID: 24979463

Номер теста
 ORD-0800355-01

ПРИЛОЖЕНИЕ

Ссылки

165. Yokoyama Y, et al. *J Gynecol Oncol* (2014) PMID: 24459582
166. Katagiri A, et al. *Mod. Pathol.* (2012) PMID: 22101352
167. Xie C, et al. *Tumour Biol.* (2014) PMID: 24833095
168. Wu RC, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2014) PMID: 24618703
169. Jones S, et al. *Hum. Mutat.* (2013) PMID: 22009941
170. Dulak AM, et al. *Nat. Genet.* (2012) PMID: 23525077
171. Streppe MM, et al. *Oncogene* (2014) PMID: 23318448
172. Jiao Y, et al. *J. Pathol.* (2014) PMID: 24293293
173. Ross JS, et al. *Oncologist* (2014) PMID: 24563076
174. Huang HN, et al. *Histopathology* (2015) PMID: 25195947
175. Hussein YR, et al. *Mod. Pathol.* (2015) PMID: 25394778
176. Bosse T, et al. *Mod. Pathol.* (2013) PMID: 23702729
177. Allo G, et al. *Mod. Pathol.* (2014) PMID: 23887303
178. Chou A, et al. *Hum. Pathol.* (2014) PMID: 24925223
179. Ye J, et al. *Hum. Pathol.* (2014) PMID: 25311944
180. Wei XL, et al. *World J. Gastroenterol.* (2014) PMID: 25561809
181. Chen K, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2015) PMID: 25583476
182. Wang K, et al. *Nat. Genet.* (2011) PMID: 22037554
183. Abe H, et al. *Virchows Arch.* (2012) PMID: 22915242
184. Wang DD, et al. *PLoS ONE* (2012) PMID: 22808142
185. Wiegand KC, et al. *Hum. Pathol.* (2014) PMID: 24767857
186. Katagiri A, et al. *Int. J. Gynecol. Cancer* (2012) PMID: 22274316
187. Cho H, et al. *Hum. Pathol.* (2013) PMID: 23427874
188. Gui Y, et al. *Nat. Genet.* (2011) PMID: 21822268
189. Balbas-Martinez C, et al. *PLoS ONE* (2013) PMID: 23650517
190. Faraj SF, et al. *Hum. Pathol.* (2014) PMID: 25175170
191. Rahman M, et al. *Hum. Pathol.* (2013) PMID: 22939958
192. Maeda D, et al. *Int J Mol Sci* (2010) PMID: 21614196
193. Lowery WJ, et al. *Int. J. Gynecol. Cancer* (2012) PMID: 22193641
194. Fadare O, et al. *Mod. Pathol.* (2013) PMID: 23524907
195. Mao TL, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* (2013) PMID: 24076775
196. Zhang X, et al. *Cancer Epidemiol* (2012) PMID: 21889920
197. Mamo A, et al. *Oncogene* (2012) PMID: 21892209
198. Zhao J, et al. *Tumour Biol.* (2014) PMID: 24430365
199. Lichner Z, et al. *Am. J. Pathol.* (2013) PMID: 23416164
200. Guan B, et al. *Cancer Res.* (2011) PMID: 21900401
201. Wiegand KC, et al. *N. Engl. J. Med.* (2010) PMID: 20942669
202. Jones S, et al. *Science* (2010) PMID: 20826764
203. Yan HB, et al. *Carcinogenesis* (2014) PMID: 24293408
204. Huang J, et al. *Nat. Genet.* (2012) PMID: 22922871
205. Chan-On W, et al. *Nat. Genet.* (2013) PMID: 24185513
206. Zang ZJ, et al. *Nat. Genet.* (2012) PMID: 22484628
207. de Bono J, et al. *N. Engl. J. Med.* (2020) PMID: 32343890
208. Matsuda M, et al. *Oncogene* (1999) PMID: 10362365
209. Rasio D, et al. *Cancer Res.* (1997) PMID: 9192813
210. Bello MJ, et al. *Cancer Genet. Cytogenet.* (2000) PMID: 10640146
211. Kim NR, et al. *J. Neurooncol.* (2009) PMID: 19347254
212. Leuraud P, et al. *J. Neurooncol.* (2000) PMID: 11263500
213. Lopez-Gines C, et al. *Cancer Genet. Cytogenet.* (2004) PMID: 14734222
214. Mendiola M, et al. *Mol. Carcinog.* (1999) PMID: 10326867
215. Carling T, et al. *Int. J. Cancer* (1999) PMID: 10449612
216. Leone PE, et al. *BMC Cancer* (2003) PMID: 12614485
217. Zhang H, et al. *J. Neurooncol.* (2016) PMID: 26514363
218. Li D, et al. *J. Clin. Oncol.* (2006) PMID: 16520463
219. Valk K, et al. *Oncology* (2010) PMID: 21412013
220. Li L, et al. *Sci Signal* (2017) PMID: 28536297
221. Kanaar R, et al. *Curr. Biol.* (1996) PMID: 8805304
222. Sigurdsson S, et al. *J. Biol. Chem.* (2002) PMID: 12205100
223. Swagemakers SM, et al. *J. Biol. Chem.* (1998) PMID: 9774452
224. van Veelen LR, et al. *Mutat. Res.* (2005) PMID: 15914205
225. Smirnova M, et al. *J. Biol. Chem.* (2004) PMID: 15056673
226. Cheng H, et al. *Cancer Discov* (2015) PMID: 26370156
227. Wicki A, et al. *Eur. J. Cancer* (2018) PMID: 29660598
228. Park et al., 2019; ASCO abstract 8514
229. Lee J, et al. *Cancer Discov* (2019) PMID: 31315834
230. Ruder et al., 2015; AACR Abstract 3576
231. Morris LG, et al. *JAMA Oncol* (2016) PMID: 27442865
232. Sarbassov DD, et al. *J. Biol. Chem.* (2004) PMID: 15268862
233. Jacinto E, et al. *Nat. Cell Biol.* (2004) PMID: 15467718
234. Pearce LR, et al. *Biochem. J.* (2007) PMID: 17461779
235. Ross JS, et al. *J. Clin. Pathol.* (2014) PMID: 24978188
236. Cheng et al., 2014; ASCO Abstract 8027
237. Kristeleit et al., 2015; ASCO Abstract 2592
238. Zhang L, et al. *Nature* (2010) PMID: 20348907
239. Lu W, et al. *Eur. J. Pharmacol.* (2009) PMID: 19026633
240. Tuynman JB, et al. *Cancer Res.* (2008) PMID: 18281498
241. Lau T, et al. *Cancer Res.* (2013) PMID: 23539443
242. Yom SS, et al. *Mod. Pathol.* (2005) PMID: 15492756
243. Frattini M, et al. *Head Neck* (2006) PMID: 16906516
244. Stephen JK, et al. *Int J Head Neck Surg* (2010) PMID: 21603083
245. Loyo M, et al. *Int. J. Cancer* (2011) PMID: 20473931
246. Chen K, et al. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* (2007) PMID: 18025318
247. La Rosa S, et al. *Head Neck Pathol* (2013) PMID: 22740238
248. Logan CY, et al. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (2004) PMID: 15473860
249. Eklof Spink K, et al. *EMBO J.* (2001) PMID: 11707392
250. Liu J, et al. *J. Mol. Biol.* (2006) PMID: 16753179
251. Dikovskaya D, et al. *J. Cell. Sci.* (2010) PMID: 20144988
252. Murphy SJ, et al. *Dig. Dis. Sci.* (2007) PMID: 17410430
253. Aretz S, et al. *Hum. Mutat.* (2004) PMID: 15459959
254. Kerr SE, et al. *J Mol Diagn* (2013) PMID: 23159591
255. *Annu Rev Pathol* (2011) PMID: 21090969
256. Kastritis E, et al. *Int. J. Cancer* (2009) PMID: 18844223
257. Half E, et al. *Orphanet J Rare Dis* (2009) PMID: 19822006
258. *Nature* (2012) PMID: 23000897
259. *Nature* (2014) PMID: 25079317
260. Al-Ahmadie HA, et al. *Nat. Genet.* (2016) PMID: 26901067
261. *Cell* (2015) PMID: 26544944
262. *Nature* (2011) PMID: 21720365
263. Priya TP, et al. *Virchows Arch.* (2010) PMID: 20376482
264. Corso G, et al. *J. Clin. Oncol.* (2013) PMID: 23341533
265. Moreno-Bueno G, et al. *J. Pathol.* (2003) PMID: 12635138
266. Nikuseva-Martic' T, et al. *Pathol. Res. Pract.* (2007) PMID: 17905526
267. Liu J, et al. *Oncol Lett* (2016) PMID: 27073531
268. Tang D, et al. *Med. Oncol.* (2012) PMID: 21519872
269. Kashiwagi S, et al. *Br. J. Cancer* (2010) PMID: 20551954
270. Mell LK, et al. *Clin. Cancer Res.* (2004) PMID: 15328195
271. Kim YT, et al. *Yonsei Med. J.* (2002) PMID: 12497652
272. Nakata S, et al. *Cancer* (2006) PMID: 16598757
273. Faleiro-Rodrigues C, et al. *Ann. Oncol.* (2004) PMID: 15367415
274. Hong SM, et al. *Mod. Pathol.* (2011) PMID: 21552209
275. Matsuoka T, et al. *J Surg Oncol* (2011) PMID: 21360533
276. Karamitopoulou E, et al. *Pathology* (2011) PMID: 21233674
277. Li B, et al. *PLoS ONE* (2016) PMID: 27223886
278. Yao X, et al. *Onco Targets Ther* (2012) PMID: 23091390
279. Nitta T, et al. *Br. J. Cancer* (2014) PMID: 25077440
280. Misawa K, et al. *Oncotarget* (2016) PMID: 27027429
281. Fujii R, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (2014) PMID: 24887090
282. Lee EJ, et al. *Int. J. Cancer* (2008) PMID: 18697202
283. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2005) PMID: 16025097
284. Wong AS, et al. *J. Cell Biol.* (2003) PMID: 12810698
285. Sarno D, et al. *Int. J. Cancer* (2003) PMID: 12800196
286. Mastracci TL, et al. *Mod. Pathol.* (2005) PMID: 15696125
287. Bex G, et al. *Cold Spring Harb Perspect Biol* (2009) PMID: 20457567
288. Shapiro L, et al. *Cold Spring Harb Perspect Biol* (2009) PMID: 20066110
289. Shiraishi K, et al. *J. Immunol.* (2005) PMID: 16002701
290. *Nat. Rev. Cancer* (2014) PMID: 24442140
291. Ishiyama N, et al. *Cell* (2010) PMID: 20371349
292. Brooks-Wilson AR, et al. *J. Med. Genet.* (2004) PMID: 15235021
293. Hansford S, et al. *JAMA Oncol* (2015) PMID: 26182300
294. Desmedt C, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 26926684
295. Christgen M, et al. *Pathol. Res. Pract.* (2016) PMID: 27233940
296. Mensah AA, et al. *Oncotarget* (2015) PMID: 25671298
297. Grasso CS, et al. *Ann. Oncol.* (2015) PMID: 25735316
298. Ma X, et al. *Nat Commun* (2015) PMID: 25790293
299. Green MR, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2015) PMID: 25713363
300. Loeffler M, et al. *Leukemia* (2015) PMID: 25027518
301. Gervais C, et al. *Leukemia* (2008) PMID: 18528428
302. Hafertach T, et al. *Leukemia* (2009) PMID: 19194466
303. Petrij F, et al. *J. Med. Genet.* (2000) PMID: 10699051
304. Borrow J, et al. *Nat. Genet.* (1996) PMID: 8782817
305. Nomura S, et al. *Br. J. Cancer* (2008) PMID: 18594526
306. Memarzadeh S, et al. *Cancer Cell* (2007) PMID: 18068633
307. Javle M, et al. *Hum. Pathol.* (2014) PMID: 24508317
308. Ooi A, et al. *Mod. Pathol.* (2015) PMID: 25743022
309. Chattopadhyay I, et al. *Mutat. Res.* (2010) PMID: 20083228
310. Cha JD, et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2011) PMID: 21334929
311. Theodorou V, et al. *Oncogene* (2004) PMID: 15208658
312. Nakao Y, et al. *Int. J. Oncol.* (2013) PMID: 24002438
313. Zhang X, et al. *J. Biol. Chem.* (2006) PMID: 16597617
314. Abolhassani A, et al. *J Cancer* (2014) PMID: 25057305
315. Volckaert T, et al. *Fibrogenesis Tissue Repair* (2014) PMID: 24891877
316. Entesarian M, et al. *Nat. Genet.* (2005) PMID: 15654336
317. Gao J, et al. *Sci Signal* (2013) PMID: 23550210
318. Zack TI, et al. *Nat. Genet.* (2013) PMID: 24071852
319. Beroukhim R, et al. *Nature* (2010) PMID: 20164920
320. Robinson G, et al. *Nature* (2012) PMID: 22722829
321. Ho AS, et al. *Nat. Genet.* (2013) PMID: 23685749
322. Grasso CS, et al. *Nature* (2012) PMID: 22722839
323. Van der Meulen J, et al. *Blood* (2015) PMID: 25320243
324. Wang L, et al. *Nat Commun* (2013) PMID: 23792809
325. Kim JH, et al. *Cancer Res.* (2014) PMID: 24491801
326. Shen Y, et al. *BMC Cancer* (2012) PMID: 23057811
327. van Haaften G, et al. *Nat. Genet.* (2009) PMID: 19330029
328. Marabelle et al., 2019; ESMO Abstract 11920