

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.

КОД СТРАНЫ  
Россия (RU)

**ПАЦИЕНТ**

ЗАБОЛЕВАНИЕ: папиллярная карцинома щитовидной железы  
ИМЯ:

ДАТА РОЖДЕНИЯ: 1944 года

ПОЛ: мужской

НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ:

**ВРАЧ**

НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ

МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ

НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

ПАТОЛОГОАНАТОМ

**ОБРАЗЕЦ**

ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: щитовидная железа

НОМЕР ОБРАЗЦА:

ТИП ОБРАЗЦА: блок

ДАТА ВЗЯТИЯ:

ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН:

**В связи с низкой чистотой образца опухоли чувствительность выявления мутаций числа копий, включая ERBB2, снижена. Ограничения метода описаны в приложении. Чувствительность выявления других мутаций и геномных сигнатур может также быть снижена, а показатель TMB в отчете может быть занижен.**

**Геномные сигнатуры**

**Микросателлитный статус** — невозможно определить

**Мутационная нагрузка опухоли** — невозможно определить

**Генные мутации**

Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.

**NTRK1** — слияние TPM3-NTRK1

**CHEK2** — I157T

**TET2** — P587fs\*14

1 значимый для заболевания ген без сообщённых мутаций: **RET**

3 препарата одобрены в ЕС

15 клинических исследований

0 препаратов с отсутствием ответа

**ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ**

**Микросателлитный статус** — невозможно определить

**Мутационная нагрузка опухоли** — невозможно определить

**ПРИМЕНИМОСТЬ НА ПРАКТИКЕ**

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

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

**ГЕННЫЕ МУТАЦИИ**

**NTRK1** — слияние TPM3-NTRK1

**5 исследований**, см. стр. 9

**CHEK2** — I157T

**10 исследований**, см. стр. 7

**ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)**

Энтректиниб 2A

Ларотректиниб 2A

Нет

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

Кризотиниб

Нет

Категория NCCN

**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.

TET2 — P587fs\*14. . . . . Стр. 3

**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.

## Биомаркер

**Микросателлитный статус**

## Категория

Невозможно определить

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основании проспективных клинических доказательств для многочисленных типов солидных опухолей, MSI и связанная с ней повышенная мутационная нагрузка [1-2] могут быть предикторами чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1 [2-6], включая зарегистрированные препараты ниволумаб (в виде монотерапии или в комбинации с ипилимумабом) [7-9], пембролизумаб [10-11], атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб [3-5]. Поскольку статус MSI данной опухоли неизвестен, релевантность этих терапевтических подходов не ясна.

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Микросателлитная нестабильность (MSI) отмечается в 17–65% (n=17–76) случаев рака щитовидной железы [12–15]. В одном исследовании MSI сообщалась в 84% (59 из 70) случаев папиллярного рака щитовидной

железы, при этом 64% (38 из 59) носили статус MSI-H, а 46% (21 из 59) носили статус MSI-L; в этом же исследовании сообщалось о MSI в 92% (11 из 12) случаев фолликулярного рака щитовидной железы, включая 82% (9 из 11) MSI-H и 18% (2 из 11) MSI-L; статус MSI-H не наблюдался в образцах здоровой ткани щитовидной железы [16]. Статус MSI был значительно ассоциирован с характеристиками низкой степени риска у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы [15], а MSI позитивность в одном или нескольких маркерных участках была значительно ассоциирована с лучшей выживаемостью пациентов с раком щитовидной железы [14]. В одном исследовании сообщалось о повышении частоты MSI у детей и взрослых с раком щитовидной железы, ассоциированным с облучением, по сравнению со спонтанными карциномами щитовидной железы без облучения в анамнезе [17].

**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 неспаренных оснований (MMR) ДНК в опухоли [18]. Дефектная репарация неспаренных оснований и последующая микросателлитная нестабильность развиваются в результате генетической или эпигенетической инактивации одного из белков системы репарации неспаренных оснований, в первую очередь MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 [18–20]. Уровень MSI в данном образце нельзя с уверенностью определить. В зависимости от клинической ситуации можно рассмотреть анализ MSI в другом образце или другим методом. В то время как примерно 80% опухолей со статусом MSI-H характеризуются соматической инактивацией белка системы репарации неспаренных оснований, примерно 20% связаны с герминальными мутациями в одном из генов MMR [18], что ассоциировано с состоянием под названием синдром Линча (также называемый наследственным неполипозным колоректальным раком) [21]. Синдром Линча приводит к повышению риска колоректального рака, рака эндометрия, желудка и других злокачественных опухолей [21–23], а его расчетная распространенность в общей популяции составляет от 1:600 до 1:2000 [24–26]. Таким образом, в соответствующей клинической ситуации рекомендуется анализ на герминальные мутации MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

## Биомаркер

**Мутационная нагрузка опухоли**

## Категория

Невозможно определить

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основе клинических данных, повышенная TMB при солидных опухолях может быть ассоциирована с более высокой чувствительностью к препаратам иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1 [27–29] и PD-1 [27–30], а также в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом [31–35]. 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 [27–30,36]. Кроме того, более высокая TMB значительно ассоциирована с улучшением общей выживаемости при терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с распространенными солидными опухолями 9 видов [27]. 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 [37], или пациентами с более низкой TMB [28]. Тем не менее, в исследовании KEYNOTE 158 отмечалось значительное улучшение ЧОО в крупной когорте пациентов с TMB  $\geq 10$  мут/Мб (по данным этого и других аналитических методов) по сравнению с пациентами с TMB  $< 10$  с различными солидными злокачественными опухолями, и такие же результаты были получены в исследованиях KEYNOTE 028 и 012 [30,36]. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что у пациентов с TMB  $\geq 10$  мут/Мб может отмечаться клиническая польза ингибиторов PD-1/PD-L1. Поскольку статус TMB в данной опухоли нельзя с уверенностью определить, польза этих терапевтических подходов остается неясной.

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Медиана TMB при раке щитовидной железы является относительно низкой: она составляет 1,8 мутаций на мегабазу (мут/Мб) при папиллярном, фолликулярном и медуллярном раке щитовидной железы, а для анапластического рака щитовидной железы она составляет 2,5 мут/Мб [38]. Высокая TMB ( $> 20$  мут/Мб) сообщалась для 1% медуллярного рака щитовидной железы и 1,4% анапластического рака щитовидной железы, но не выявлялась ни в одном из проанализированных

образцов папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы [38]. При изучении полного экзона 39 образцов фолликулярной карциномы щитовидной железы сообщалось о худшем прогнозе для пациентов с более высокой мутационной нагрузкой (отношение рисков 1,4,  $p=0,02$ ), независимо от гистопатологической классификации [39].

**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 [40–41] и сигаретный дым при раке лёгкого [11,42], химиотерапия на основе темозоломида при глиоме [43–44], мутации в корректирующих доменах ДНК-полимераз, кодируемых генами POLE и POLD1 [45–49], а также микросателлитная нестабильность (MSI) [45,48–49]. Повышенная TMB ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам PD-1 или PD-L1 при многочисленных типах солидных опухолей [28–30,36]. Тем не менее, уровень TMB в данном образце нельзя определить с уверенностью.

## Ген

**NTRK1**

## Мутация

слияние TPM3-NTRK1

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

Клинические и доклинические данные указывают, что слияние NTRK является предиктором чувствительности к ингибиторам NTRK, таким как ларотрентиниб, энтретиниб, препарат AZD7451, белизатиниб и препарат PLX7486 [50–60]. Длительные клинические ответы сообщались у пациентов с опухолями со слияниями NTRK1, получавших мультикиназный ингибитор кризотиниб [51,54–55,61–63]. Ларотрентиниб зарегистрирован для лечения пациентов с солидными опухолями со слияниями NTRK на основе показателей ЧОО и длительности ответа. При анализе объединенных данных нескольких исследований ларотрентиниба сообщалось ЧОО 81% (88 из 109) у взрослых и детей с различными солидными опухолями со слиянием NTRK, получавших ларотрентиниб; ответы были длительными, а у 17% пациентов наблюдались полные ответы [59]. В исследовании фазы I/II у пациентов со слияниями NTRK ларотрентиниб обладал клинической эффективностью при злокачественных опухолях с внутричерепными метастазами; контроль заболевания был достигнут у всех подлежащих оценке пациентов (1 ЧО и 7 С3) с первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) [64]. При объединенном анализе трех исследований фаз I/II энтретиниба у взрослых с солидными опухолями со слияниями NTRK сообщалось ЧОО 57% (31 из 54), медиана ВБП 11,2 месяца, медиана ОВ 20,9 месяца [65–66]. Такая же активность наблюдалась у пациентов со слияниями NTRK1 (ЧОО 59% [13 из 22]) и NTRK3 (ЧОО 58% [18 из 31]); тем не менее, у 1 пациента со слиянием NTRK2 ответа не было [65]. При анализе подгруппы пациентов с НМРЛ ЧОО составила 70%, а внутричерепной ответ отмечался у 4 из 6 пациентов [66]. В исследовании фаз I/IV энтретиниба у детей и подростков с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями сообщалось о полном

ответе у пациента с глиомой высокой степени злокачественности со слиянием NTRK3, 2 ЧО у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности и слияниями NTRK1 и NTRK2, 2 ЧО у пациентов с детской фибросаркомой и слиянием NTRK3 и 1 ЧО у пациента с меланомой и слиянием NTRK3 [67]. Приобретенная резистентность к ларотрентинибу и энтретинибу, связанная с появлением мутаций киназного домена в слияниях NTRK, сообщалась у некоторых пациентов [58–59,68–69]. Для ингибиторов TRK следующего поколения, таких как селектрентиниб (LOXO-195) и репотрентиниб, сообщалось о доклинической и клинической активности в отношении приобретенных мутаций резистентности NTRK [68,70–71]. У пациентов со злокачественными опухолями со слияниями NTRK, ранее получавших по крайней мере 1 ингибитор TRK, терапия селектрентинибом привела к ЧОО 34% (10 из 29), а среди пациентов с мутацией киназы TRK ЧОО составила 45% (9 из 20) [72]. В исследовании фазы I сообщалось о частичном ответе у пациента с папиллярным раком щитовидной железы со слиянием NTRK1, получавшего талетрентиниб [73]. При анализе парных образцов, полученных до и после терапии у пациентов со слияниями NTRK1 или NTRK3, получавших различные ингибиторы TRK первого или следующего поколения, были выявлены новые мутации сигнального пути MAPK или расположенного выше сигнального пути RTK (BRAF, KRAS, MET, MAP2K1) у 6 из 8 пациентов с приобретенной резистентностью [74]. Ограниченные клинические и доклинические данные указывают, что применение комбинации ингибиторов TRK и MEK в рамках первой линии терапии может быть более эффективным, чем последовательная терапия [74].

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Активирующие слияния NTRK1 сообщались при папиллярном раке щитовидной железы с частотой от 0 до 16% [75–82]. Тем не менее, в крупномасштабном исследовании амплификация NTRK1 была выявлена лишь в 1 из 507 образцов папиллярного рака щитовидной железы, а еще в 1 образце была отмечена делеция NTRK1 [83]. Мутации NTRK1 не

обнаруживались при медуллярном раке щитовидной железы или фолликулярной карциноме щитовидной железы (COSMIC, апрель 2020 года) [84]. В двух исследованиях сообщалось, что при папиллярном раке щитовидной железы перестройки NTRK1 ассоциированы с более агрессивным заболеванием и менее благоприятным прогнозом по сравнению с подтипами данной опухоли, направленными другими онкогенными мутациями [77,81]. Тем не менее, в другом исследовании не отмечалось значительных различий в специфичной для опухоли выживаемости между пациентами с папиллярным раком щитовидной железы со слиянием NTRK1 или RET и пациентами с папиллярным раком щитовидной железы без этих слияний [79]. Клиническая польза, в частности разрешение метастазов в легких, была отмечена у педиатрического пациента с папиллярным раком щитовидной железы и слиянием TPM3-NTRK1, получавшего ларотрентиниб [85]. Прогностическая значимость мутаций NTRK1 при медуллярном раке щитовидной железы не является областью значительного интереса в литературе (PubMed, ноябрь 2020 года).

**КРАТКИЙ ОБЗОР**

Ген NTRK1 кодирует рецепторную тирозинкиназу TRKA, которая играет роль в развитии нервной системы за счет регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и выживания нейронов. Активация TRKA происходит при связывании с ее лигандом NGF, что активирует несколько расположенных ниже сигнальных путей, в том числе GRB2-RAS-MAPK, NF-Kappa-B и RAS-PI3K-AKT1 [86–89]. Слияния NTRK1, которые включают N-концевой ген-партнер, способствующий олигомеризации, связанный с киназным доменом TRKA (аминокислоты 510–781), как в данном случае, считаются активирующими, приводят к конститутивной активности киназы и фосфорилированию тирозина [51–52,75,77,90–93]. У пациентов со слияниями NTRK1 наблюдалась клиническая польза ингибиторов TRK, таких как ларотрентиниб [59–60] и энтретиниб [58], а также кризотиниба [51,54,61].

Ген

**CHEK2**

Мутация  
I157T

Номер транскрипта  
NM\_007194

Изменение кодирующей последовательности  
470T>C

Частота вариантных аллелей (% VAF)  
49,03%

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

Ограниченные клинические данные указывают, что инактивация CHEK2 может быть предиктором чувствительности к ингибиторам PARP. У пациентов с раком предстательной железы с мутациями CHEK2 отмечались клинические ответы на ингибиторы PARP [94-96]. Клиническая польза наблюдалась при применении ингибиторов PARP по поводу рака яичника [97] и рака яичка [98]. В одном исследовании у пациенток с раком молочной железы сообщалось, что у носительниц мутации CHEK2 H371Y выше вероятность ответа на неoadъювантную химиотерапию [99], а в другом исследовании отмечалось, что при наличии мутации CHEK2 частота объективных клинических ответов на неoadъювантную химиотерапию снижается [100]. В третьем исследовании было сообщено, что мутация CHEK2 1100delC не ассоциирована с различиями в эффективности химиотерапии

и эндокринной терапии у пациенток с метастатическим раком молочной железы [101].

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Мутации CHEK2 выявлены в 4,4% образцов глиобластомы, а также при раке мочевых путей (3%), яичника (3%), эндометрия (1,2%) и толстой кишки (1,9%), и с низкой частотой при различных других солидных и гематологических злокачественных опухолях (COSMIC, 2020). При раке молочной железы некоторые мутации CHEK2 ассоциированы с более высокой степенью злокачественности и более крупными опухолями, а также с двусторонним заболеванием [102]. В исследовании сообщалось, что полиморфизм CHEK2 был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов с глиобластомой, но эта связь теряла значимость после коррекции по другим прогностическим факторам [103-104]. В другом исследовании рака предстательной железы было сообщено, что экспрессия CHEK2 снижалась в опухолях более высокой степени злокачественности, а CHEK2 является опухолевым супрессором, подавляющим рост клеток рака предстательной железы и регулирующим сигналы андрогенных рецепторов [105]. Варианты, наблюдаемые в данном гене, как сообщалось, отмечаются при клональном гематопоэзе, возрастном процессе, при котором кроветворные стволовые клетки приобретают соматические мутации, приводящие к клональной экспансии [106-111]. Полноценное геномное профилирование

солидных опухолей позволяет выявить не связанные с опухолью мутации, опосредованные клональным гематопоэзом [110,112-113]. Чтобы окончательно определить, присутствует ли данная мутация в опухоли или она является вторичной по отношению к клональному гематопоэзу, необходимо подобранное для данного пациента секвенирование мононуклеарных клеток периферической крови.

**КРАТКИЙ ОБЗОР**

Ген CHEK2 кодирует белок иммунной контрольной точки киназу 2, сериновую/треониновую киназу, играющую важную роль в ответе на повреждение ДНК; это предполагаемый опухолевый супрессор [114-117]. Мутации CHEK2, разрушающие или устраняющие кластерный домен SQ/TQ (SCD; аминокислоты 19-69), forkhead-ассоциированный домен (FHA; аминокислоты 115-175) и/или киназный домен (аминокислоты 220-486), считаются инактивирующими [118-128]. Герминальные мутации CHEK2 были выявлены примерно в 2,5% случаев семейного рака молочной железы или рака молочной железы высокого риска [130-131]. Хотя гетерозиготная герминальная мутация CHEK2, повышает риск рака молочной железы в 2-3 раза, она не ассоциирована с более молодым возрастом постановки диагноза [131-132]. В соответствующих клинических ситуациях рекомендуется анализ на герминальные мутации CHEK2.

Ген

**TET2**

Мутация  
P587fs\*14

Номер транскрипта  
NM\_001127208

Изменение кодирующей последовательности  
1758delG

Частота вариантных аллелей (% VAF)  
7,21%

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

Отсутствует доступная таргетная терапия, воздействующая на мутации гена TET2 при солидных опухолях.

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Мутации TET2 сообщались с относительно низкой частотой при солидных опухолях, включая 1-3% случаев рака легкого (в том числе аденокарциному и плоскоклеточный рак легкого) [133-134], 3% случаев меланомы [136], 2% случаев колоректальной

аденокарциномы [137], 2% случаев гепатоцеллюлярного рака [138], 0,4-2% случаев инвазивного рака молочной железы [139-141]. Снижение экспрессии TET2 сообщалось при ряде солидных опухолей, включая меланому [142], плоскоклеточный рак шейки матки [143], гепатоцеллюлярный рак [144-145], рак молочной железы [145-146], рак предстательной железы [147], эпителиальный рак яичника [148] и плоскоклеточный рак полости рта [149]. Снижение экспрессии TET2 ассоциировано с продвинутыми стадиями рака молочной железы [147] и рака яичника [148], а также с прогрессированием меланомы [142,150]. Варианты, наблюдаемые при анализе данного гена, сообщались при клональном гематопоэзе неопределенного потенциала (CHIP), возрастном процессе, при котором кроветворные стволовые клетки приобретают соматические мутации, способствующие клональной экспансии [106-111]. CHIP ассоциирован с повышением смертности, риском ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и вторичных гематологических злокачественных опухолей [106-107]. Клиническое

ведение пациентов с CHIP может включать мониторинг гематологических изменений и снижение контролируемых факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [151]. Полноценное геномное профилирование солидных опухолей приводит к выявлению мутаций за пределами опухоли, связанных с CHIP [110, 112-113]. Подобранное для каждого пациента секвенирование мононуклеарных клеток периферической крови необходимо, чтобы определить, присутствует ли эта мутация в опухоли или является вторичной по отношению к CHIP.

**КРАТКИЙ ОБЗОР**

Ген TET2 копирует опухолевый супрессор, который вовлечён в обратимость меток метилирования ДНК, процесс, критически важный для надлежащей регуляции генов [152-153]. Мутации TET2, которые охватывают на критически значимые остатки или приводят к потере или разрушению каталитического домена (аминокислоты 1129-1936), как в данном случае, должны нарушать активность TET2 как опухолевого рецептора [145,154-157].



## Энтректиниб

Связь с результатами анализа

### NTRK1

Слияние TPM3-NTRK1

#### ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Энтректиниб — это ингибитор тирозинкиназы, воздействующий на TRKA/B/C (NTRK1/2/3), ROS1 и ALK. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями ROS1 и пациентов с солидными опухолями со слиянием NTRK. См. Инструкцию по медицинскому применению.

#### СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании обширных клинических доказательств, полученных при различных солидных опухолях [58,65,67,158], слияния NTRK могут быть предикторами чувствительности к энтректинибу.

#### ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

При анализе комбинированных данных трех исследований фаз I/II энтректиниба (ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2) у взрослых с различными солидными опухолями со слиянием NTRK сообщалось о ЧОО 57,4% (31 из 54, 4 ПО), медиане ВБП 11,2 месяца и медиане ОБ 21 месяц; частота

объективных внутричерепных ответов составила 54,5% (6 из 11) [159]. Кроме того, в 80,0% случаев (8 из 10) подлежащих оценке педиатрических пациентов с глиомой высокой степени злокачественности (n=4), эмбриональной опухолью ЦНС (n=1), меланомой (n=1) или детской фибросаркомой (n=2) со слияниями NTRK отмечался ответ на энтректиниб; у 1 пациента без ответа отмечалось слияние NTRK за пределами рамки считывания [160]. Клиническая польза энтректиниба в качестве монотерапии наблюдалась у взрослых и педиатрических пациентов с различными солидными опухолями, с метастазами в ЦНС или без них, со слияниями NTRK, ROS1 или ALK [58,67, 158,161-163], а доклинических исследованиях чувствительность наблюдалась в линиях клеток острого миелолейкоза, позитивных по слиянию NTRK [164]. В исследовании фазы I ответы ограничивались пациентами с перестройками NTRK, ROS1 или ALK, за исключением нейробластомы с мутацией ALK, и наблюдались у пациентов с перестройками ALK или ROS1, ранее не получавших ингибиторы тирозинкиназы ALK или кризотиниб, соответственно [58].

## Ларотретикиб

Связь с результатами анализа

### NTRK1

Слияние TPM3-NTRK1

#### ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ларотретикиб представляет собой ингибитор тирозинкиназы с таргетным воздействием на NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Он доступен в странах ЕС для лечения взрослых и детей с солидными опухолями со слияниями NTRK, которые являются местнораспространенными или метастатическими или при которых хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, при условии отсутствия других удовлетворительных вариантов терапии. См. Инструкцию по медицинскому применению.

#### СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании обширных клинических доказательств для различных солидных опухолей [59-60,165], слияние NTRK может быть предиктором чувствительности к ларотретикибу.

#### ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Комбинированные данные исследований фаз I и II ларотретикиба указывают на ЧОО 79,2% (19 из 24) среди пациентов с раком щитовидной железы со слияниями NTRK [59, 166]. Кроме того, у 2 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы со слиянием NTRK1 или NTRK3, но без измеримого заболевания, при лечении ларотретикибом прогрессирование заболевания отсутствовало более 7 месяцев [60].

## Кризотиниб

Связь с результатами анализа

### NTRK1

Слияние TPM3-NTRK1

### ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Кризотиниб — это ингибитор киназ MET, ALK, ROS1 и RON. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с распространённым немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями ALK в качестве первой линии или после предшествующей терапии. Он также доступен для лечения пациентов с распространённым НМРЛ с мутациями ROS1. См. Инструкцию по медицинскому применению.

### СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Активация NTRK1 может быть предиктором чувствительности к кризотинибу. Клиническая польза кризотиниба наблюдалась у пациентов с опухолями со слияниями NTRK1, включая детскую фибросаркому [54-55,61], аденокарциному легкого [51,167] и недифференцированную плеоморфную саркому [62].

### ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследовании фазы III монотерапии олапариХотя в исследовании фазы Ib кризотиниба у пациентов с ALK-позитивными злокачественными опухолями сообщалось о более низкой ЧОО среди пациентов с различными солидными опухолями по сравнению с пациентами с лимфомой или воспалительными миофибробластными опухолями, у 1 пациента с медулярным раком щитовидной железы отмечался частичный ответ [168]. Эффективность кризотиниба продемонстрирована у пациентов с НМРЛ и

перестройками ALK [169-173], перестройками ROS1 [174-178], слиянием NTRK1 [51] или активацией MET [179-195]. Кризотиниб также приносил пользу пациентам с почечноклеточным раком с мутациями MET [196], а также пациентам с гастроэзофагеальным раком, глиобластомой и карциномой неизвестной первичной локализации с амплификацией MET [197-199]. В то время как в исследовании фазы Ib кризотиниба у пациентов с ALK-позитивными злокачественными опухолями сообщалась ЧОО 52,9% (9 из 17) и 66,7% (6 из 9) среди пациентов с лимфомой и воспалительными миофибробластными опухолями, соответственно, среди пациентов с другими типами опухолей сообщалась ЧОО 11,8% (2 из 17) [168]. В то время как медиана ВБП и медиана ОБ не были достигнуты среди пациентов с лимфомой или воспалительными миофибробластными опухолями, среди пациентов с другими типами опухолей медиана ВБП составила 1,3 месяца, а медиана ОБ составила 8,3 месяца; медиана длительности терапии в этих случаях составляла примерно 1 месяц по сравнению с 1-3 годами для пациентов с лимфомой или воспалительными миофибробластными опухолями [168]. В клиническом исследовании фазы I кризотиниба при педиатрических солидных опухолях объективные ответы сообщались у 14 из 79 пациентов и включали 9 полных и 5 частичных ответов; ответы чаще встречались у пациентов с активацией ALK [200].

**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.

**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](http://clinicaltrials.gov) или в местных регистрах в соответствующем регионе.

**Ген**  
**CHEK2**  
**Мутация**  
I157T

**ОБОСНОВАНИЕ**

На основании клинических доказательств, полученных при раке предстательной железы и других солидных опухолях, потеря или инактивация гена CHEK2 может привести к чувствительности к ингибиторам PARP.

**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), Казань (Российская Федерация), Самара (Российская Федерация), Архангельск (Российская Федерация), Санкт-Петербург (Российская Федерация), Клуж-Напока (Румыния), Коммуна Флорешт (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), Киев (Украина), Черкассы (Украина), Днепр (Украина), Рига (Латвия), Житомир (Украина), Кропивницкий (Украина), Запорожье (Украина), Винница (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:** Кембридж (Великобритания), Вильжюиф (Франция), Сент-Эрблен (Франция), Сеул (Корея, Республика), Соннам-Си (Корея, Республика), Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Калифорния (США)

**NCT04276376**

**ФАЗА II**

Эффективность и безопасность комбинации рупапариба (ингибитора PARP) и атезолизумаба (антитела к PD-L1) у пациентов с солидными опухолями с дефицитом механизма репарации ДНК или чувствительностью к препаратам платины (Efficacy and Safety of the Combination of Rucaparib (PARP Inhibitor) and Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With DNA Repair-deficient or Platinum-sensitive Solid Tumors)

**МИШЕНИ**  
PD-L1, PARP

**СТРАНЫ:** Вильжюиф (Франция)

**NCT02769962**

**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)

**NCT03297606**
**ФАЗА II**

Канадское исследование геномного профилирования 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, 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), Эдмонтон (Канада), Лондон (Канада), Регина (Канада), Ванкувер (Канада)

**NCT03875313**
**ФАЗА I/II**

Исследование препарата CB-839 (телагленостат) в комбинации с талазопарибом у пациентов с солидными опухолями (Study of CB-839 (Telaglenastat) in Combination With Talazoparib in Patients With Solid Tumors)

**МИШЕНИ**  
 GLS, PARP

**СТРАНЫ:** Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Висконсин (США), Айова (США), Джорджия (США), Алабама (США), Юта (США), Техас (США)

**NCT04267939**
**ФАЗА I**

Ингибитор ATR препарат BAY 1895344 в комбинации с нирапарибом в исследовании фазы Ib распространенных солидных опухолей и рака яичника (ATR Inhibitor BAY 1895344 Plus Niraparib Phase 1b Study in Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer)

**МИШЕНИ**  
 ATR, PARP

**СТРАНЫ:** Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Техас (США)

**NCT03842228**
**ФАЗА I**

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)

**МИШЕНИ**  
 P13K, PD-L1, PARP

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

**NCT03992131**
**ФАЗА I/II**

Исследование рупапариба в комбинации с другими противоопухолевыми средствами у пациентов с солидными опухолями (SEASTAR) (A Study to Evaluate Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With a Solid Tumor (SEASTAR))

**МИШЕНИ**  
 PARP, FGFR, VEGFR, TOP1

**СТРАНЫ:** Массачусетс (США), Теннесси (США), Техас (США)



**Ген**  
**NTRK1**
**Мутация**  
 Слияние TPM3-NTRK1

**ОБОСНОВАНИЕ**

Активирующие слияния NTRK1 могут быть предиктором чувствительности к ингибиторам TRK или кризотинибу.

**NCT03093116**
**ФАЗА I/II**

 Исследование препарата TPX-0005 у пациентов с распространенными солидными опухолями с перестройками ALK, ROS1 или NTRK1-3  
 (A Study of TPX-0005 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements)

**МИШЕНИ**  
 ALK, ROS1, TRKA,  
 TRKB, TRKC

**СТРАНЫ:** Люблин (Польша), Гданьск (Польша), Познань (Польша), Щецин (Польша), Берлин (Германия), Дрезден (Германия), Гронинген (Нидерланды), Авиано (Италия), Гейдельберг (Германия), Кельн (Германия)

**NCT02568267**
**ФАЗА II**

 Корзинное исследование энтректиниба (RXDX-101) у пациентов с солидными опухолями с перестройками (слияниями) генов NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1 или ALK  
 (Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions))

**МИШЕНИ**  
 ALK, ROS1, TRKA,  
 TRKB, TRKC

**СТРАНЫ:** Варшава (Польша), Гданьск (Польша), Познань (Польша), Гливице (Польша), Берлин (Германия), Дрезден (Германия), Гёттинген (Германия), Гейдельберг (Германия), Кёльн (Германия), Падуа (Италия)

**NCT02576431**
**ФАЗА II**

 Исследование препарата LOXO-101 у участников с солидными опухолями со слиянием NTRK (NAVIGATE)  
 (Study of LOXO-101 in Subjects With NTRK Fusion Positive Solid Tumors (NAVIGATE))

**МИШЕНИ**  
 TRKA, TRKB, TRKC

**СТРАНЫ:** Копенгаген (Дания), Берлин (Германия), Лондон (Великобритания), Саутгемптон (Великобритания), Дублин (Ирландия), Бордо (Франция), Барселона (Испания), Сантандер (Испания), Валенсия (Испания), Мадрид (Испания)

**NCT03215511**
**ФАЗА I/II**

 Исследование фаз I/II препарата LOXO-195 у пациентов со злокачественными опухолями со слиянием или без слияния NTRK, ранее получавших лечение  
 (Phase 1/2 Study of LOXO-195 in Patients With Previously Treated NTRK Fusions or Non-fusion NTRK Cancers)

**МИШЕНИ**  
 TRKC, TRKA, TRKB

**СТРАНЫ:** Копенгаген (Дания), Милан (Италия), Париж (Франция), Вильжюиф (Франция), Дублин (Ирландия), Барселона (Испания), Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Пенсильвания (США), Мичиган (США)

**NCT03994796**
**ФАЗА II**

 Генетическое исследование для выбора 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), Нью-Гемпшир (США) Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Коннектикут (США)

**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.

***BRAF***

I463T

***FLT1***

S733del

***MAP3K1***

S939C

***MLL2***

MET

***NOTCH3***

I470T

***SPEN***

G3464A

***TSC2***

A583T

SAMPLE

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**

<i>ABL1</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>
<i>AR</i>	<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>
<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>	<i>BTG2</i>
<i>BTK</i>	<i>C11orf30 (EMSY)</i>	<i>C17orf39 (GID4)</i>	<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CASP8</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>
<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CD22</i>	<i>CD274 (PD-L1)</i>	<i>CD70</i>	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>	<i>GDC73</i>
<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>
<i>CDKN2C</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>	<i>CSF3R</i>
<i>CTCF</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>CUL3</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>
<i>DDR2</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHB1</i>
<i>EPHB4</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC4</i>	<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>
<i>FAM46C</i>	<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>
<i>FGF14</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>	<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>
<i>FGFR4</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA3</i>
<i>GATA4</i>	<i>GATA6</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRM3</i>	<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>
<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>IKBKE</i>	<i>IKZF1</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>
<i>JUN</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>	<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>
<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i>	<i>MAP2K2 (MEK2)</i>	<i>MAP2K4</i>
<i>MAP3K1</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>	<i>MDM4</i>	<i>MED12</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MEN1</i>
<i>MERTK</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MKNK1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>	<i>MST1R</i>	<i>MTAP</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL (MYCL1)</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>
<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>
<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NSD3 (WHSC1L1)</i>	<i>NT5C2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PALB2</i>
<i>PARK2</i>	<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP3</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1 (PD-1)</i>	<i>PDCD1LG2 (PD-L2)</i>	<i>PDGFRA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PMS2</i>
<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPARG</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PTCH1</i>
<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRO</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>
<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>	<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>
<i>SF3B1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>
<i>SYK</i>	<i>TBX3</i>	<i>TEK</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TIPARP</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>	<i>TP53</i>
<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TYRO3</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WHSC1</i>	<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>
<i>XRCC2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>						

**Список генов ДНК: для выявления отдельных перестроек**

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CD74</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EZR</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>
<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>
<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>RSPO2</i>	<i>SDC4</i>	<i>SLC34A2</i>	<i>TERC*</i>	<i>TERT**</i>	<i>TMPRSS2</i>

\*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)

SAMPLE

Аналитический метод FoundationOne CDx отвечает требованиям Европейской директивы 98/79 EC 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](http://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 геномные перестройки, а также геномные сигнатуры, в том числе микросателлитную нестабильность (MSI) и мутационную нагрузку опухоли (TMB), 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 микросателлитная нестабильность (MSI) и мутационная нагрузка опухоли (TMB).

## ОТЧЁТ

Отчёт включает анализ опубликованных в профессиональных журналах исследований и другой общедоступной информации, обнародованной 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).

### Диагностическая значимость

Метод FoundationOne CDx позволяет выявить мутации определённых связанных со злокачественными опухолями генов или частей эти 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 геномные 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)

Биомаркеры и мутации, выявленные в ходе анализа, могут быть ассоциированы с определёнными препаратами или биологическими средствами, входящими в Компендиум Национальной объединённой онкологической сети (NCCN) ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Категории NCCN 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.

### 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 сравнимым методам (ИГХ и ПЦР) с использованием ткани опухолей матки, слепой кишки и колоректального рака FFPE. Клиническая значимость качественного определения MSI не установлена.
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, определённая 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 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 ксилена, гемоглобина и триглицеридов на определение показателя LOH.

### ЧАСТОТА ВАРИАНТНЫХ АЛЛЕЛЕЙ

Частота вариантных аллелей (VAF) отражает фракцию случаев секвенирования, в которых наблюдается вариант. Эта характеристика не учитывается для включения в отчет видов терапии, подбора клинических исследований или интерпретации содержания. Рекомендуется проявлять осторожность при интерпретации VAF в целях указания на потенциальное герминальное или соматическое происхождение мутации, учитывая, что фракция опухоли и содержание опухолевого генетического материала в образцах могут варьировать.

Точность показателя VAF в отношении замен оснований и инделов

ЗАМЕНЫ ОСНОВАНИЙ	% CV*
Повторяемость	5,11 – 10,40
Воспроизводимость	5,95 – 12,31

ИНДЕЛЫ	% CV*
Повторяемость	6,29 – 10,00
Воспроизводимость	7,33 – 11,71

\*Межквартильный диапазон = от первого до третьего квартиля

### 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 неспаренных 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 MR Suite 1.0.0

Медиана покрытия для экзонов для данного образца составила N/A

1. Histopathology (2007) PMID: 17204026
2. Lal N, et al. Oncoimmunology (2015) PMID: 25949894
3. Hochster et al., 2017; ASCO Abstract 673
4. Fleming et al., 2018; ASCO Abstract 5585
5. Bang et al., 2018; ASCO Abstract 92
6. Gatalica Z, et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. (2014) PMID: 25392179
7. Overman MJ, et al. Lancet Oncol. (2017) PMID: 28734759
8. Overman MJ, et al. J. Clin. Oncol. (2018) PMID: 29355075
9. Lipson EJ, et al. Clin. Cancer Res. (2013) PMID: 23169436
10. Le DT, et al. N. Engl. J. Med. (2015) PMID: 26028255
11. Rizvi NA, et al. Science (2015) PMID: 25765070
12. Soares P, et al. Eur. J. Cancer (1997) PMID: 9135503
13. Lazzereschi D, et al. Br. J. Cancer (1999) PMID: 9888478
14. Onda M, et al. Clin. Cancer Res. (2001) PMID: 11705861
15. Vaish M, et al. Exp. Mol. Med. (2004) PMID: 15150440
16. Santos JC, et al. BMC Cancer (2013) PMID: 23414134
17. Richter HE, et al. Carcinogenesis (1999) PMID: 10590215
18. Kocarnik JM, et al. Gastroenterol Rep (Oxf) (2015) PMID: 26337942
19. You JF, et al. Br. J. Cancer (2010) PMID: 21081928
20. Bairwa NK, et al. Methods Mol. Biol. (2014) PMID: 24623249
21. Lynch HT, et al. Clin. Genet. (2009) PMID: 19659756
22. Pande M, et al. Fam. Cancer (2012) PMID: 22714864
23. Kastrinos F, et al. Semin. Oncol. (2007) PMID: 17920897
24. Silva FC, et al. Sao Paulo Med J (2009) PMID: 19466295
25. Sehgal R, et al. Genes (Basel) (2014) PMID: 24978665
26. Fam. Cancer (2005) PMID: 16136383
27. Samstein RM, et al. Nat. Genet. (2019) PMID: 30643254
28. Goodman AM, et al. Mol. Cancer Ther. (2017) PMID: 28835386
29. Goodman AM, et al. Cancer Immunol Res (2019) PMID: 31405947
30. Cristescu R, et al. Science (2018) PMID: 30309915
31. Ready N, et al. J. Clin. Oncol. (2019) PMID: 30785829
32. Hellmann MD, et al. N. Engl. J. Med. (2018) PMID: 29658845
33. Hellmann MD, et al. Cancer Cell (2018) PMID: 29657128
34. Hellmann MD, et al. Cancer Cell (2018) PMID: 29731394
35. Sharma P, et al. Cancer Cell (2020) PMID: 32916128
36. Marabelle A, et al. Lancet Oncol. (2020) PMID: 32919526
37. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
38. Chalmers ZR, et al. Genome Med (2017) PMID: 28420421
39. Nicolson NG, et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2018) PMID: 29726952
40. Pfeifer GP, et al. Mutat. Res. (2005) PMID: 15748635
41. Hill VK, et al. Annu Rev Genomics Hum Genet (2013) PMID: 23875803
42. Pfeifer GP, et al. Oncogene (2002) PMID: 12379884
43. Johnson BE, et al. Science (2014) PMID: 24336570
44. Choi S, et al. Neuro-oncology (2018) PMID: 29452419
45. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. Nature (2013) PMID: 23636398
46. Briggs S, et al. J. Pathol. (2013) PMID: 23447401
47. Heitzer E, et al. Curr. Opin. Genet. Dev. (2014) PMID: 24583393
48. Nature (2012) PMID: 22810696
49. Roberts SA, et al. Nat. Rev. Cancer (2014) PMID: 25568919
50. Hong DS, et al. Ann. Oncol. (2019) PMID: 30624546
51. Vaishnavi A, et al. Nat. Med. (2013) PMID: 24162815
52. Doebele RC, et al. Cancer Discov (2015) PMID: 26216294
53. Tatematsu T, et al. Mol Clin Oncol (2014) PMID: 25054037
54. Wong V, et al. J. Natl. Cancer Inst. (2016) PMID: 26563356
55. Mody RJ, et al. JAMA (2015) PMID: 26325560
56. Sartore-Bianchi A, et al. J. Natl. Cancer Inst. (2016) PMID: 26563355
57. Farago AF, et al. J Thorac Oncol (2015) PMID: 26565381
58. Drilon A, et al. Cancer Discov (2017) PMID: 28183697
59. Drilon A, et al. N. Engl. J. Med. (2018) PMID: 29466156
60. Laetsch TW, et al. Lancet Oncol. (2018) PMID: 29606586
61. Bender J, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud (2019) PMID: 30709876
62. Zhou N, et al. BMC Cancer (2018) PMID: 30134855
63. Park DY, et al. Oncotarget (2016) PMID: 26716414
64. Drilon A, et al., 2019; ASCO Abstract 2006
65. Demetri et al., 2018; ESMO Abstract LBA17
66. Doebele et al., 2019; AACR Abstract CT131
67. Robinson et al., 2019; ASCO Abstract 10009
68. Drilon A, et al. Cancer Discov (2017) PMID: 28578312
69. Drilon A, et al. Ann. Oncol. (2016) PMID: 26884591
70. Drilon A, et al. Cancer Discov (2018) PMID: 30093503
71. Hemming ML, et al. JCO Precis Oncol (2020) PMID: 32133433
72. Hyman et al., 2019; AACR Abstract CT127
73. Papadopoulos KP, et al. Clin. Cancer Res. (2020) PMID: 32591465
74. Cocco E, et al. Nat. Med. (2019) PMID: 31406350
75. Butti MG, et al. Genomics (1995) PMID: 7590742
76. Pierrotti MA, et al. Cancer Lett. (2006) PMID: 16242838
77. Greco A, et al. Mol. Cell. Endocrinol. (2010) PMID: 19883730
78. Brzezianska E, et al. Mutat. Res. (2006) PMID: 16483615
79. Musholt TJ, et al. Langenbecks Arch Surg (2010) PMID: 20640859
80. Moses W, et al. Thyroid (2011) PMID: 21190444
81. Prasad ML, et al. Cancer (2016) PMID: 26784937
82. Vanden Borre P, et al. Oncologist (2017) PMID: 28209747
83. Cell (2014) PMID: 25417114
84. Tate JG, et al. Nucleic Acids Res. (2019) PMID: 30371878
85. Ronsley R, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud (2018) PMID: 29610391
86. Klein R, et al. Cell (1991) PMID: 1849459
87. Wooten MW, et al. J. Biol. Chem. (2001) PMID: 11244088
88. Stephens RM, et al. Neuron (1994) PMID: 8155326
89. Tacconelli A, et al. Cancer Cell (2004) PMID: 15488758
90. Martin-Zanca D, et al. Nature () PMID: 2869410
91. Beimfohr C, et al. Int. J. Cancer (1999) PMID: 10074915
92. Wiesner T, et al. Nat Commun (2014) PMID: 24445538
93. Vaishnavi A, et al. Cancer Discov (2015) PMID: 25527197
94. Abida W, et al. Clin. Cancer Res. (2020) PMID: 32086346
95. Mateo J, et al. Lancet Oncol. (2019) PMID: 31806540
96. Mateo J, et al. N. Engl. J. Med. (2015) PMID: 26510020
97. Swisher EM, et al. Lancet Oncol. (2017) PMID: 27908594
98. Gruber et al., 2019; ASCO Abstract 3006
99. Liu Y, et al. BMC Cancer (2015) PMID: 25884806
100. Pfeifer W, et al. Breast Cancer Res. Treat. (2014) PMID: 25414026
101. Kriege M, et al. J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2015) PMID: 25958056
102. Kilpivaara O, et al. Int. J. Cancer (2005) PMID: 15472904
103. Simon M, et al. Neurosurgery (2006) PMID: 17016233
104. Dong YS, et al. Tumour Biol. (2014) PMID: 24532427
105. Ta HQ, et al. Cancer Res. (2015) PMID: 26573794
106. Jaiswal S, et al. N. Engl. J. Med. (2014) PMID: 25426837
107. Genovese G, et al. N. Engl. J. Med. (2014) PMID: 25426838
108. Xie M, et al. Nat. Med. (2014) PMID: 25326804
109. Acuna-Hidalgo R, et al. Am. J. Hum. Genet. (2017) PMID: 28669404
110. Severson EA, et al. Blood (2018) PMID: 29678827
111. Fuster JJ, et al. Circ. Res. (2018) PMID: 29420212
112. Chabon JJ, et al. Nature (2020) PMID: 32269342
113. Razavi P, et al. Nat. Med. (2019) PMID: 31768066
114. Tomlinson IP, et al. Mutagenesis (2012) PMID: 22294770
115. Xu HP, et al. Nucleic Acids Res. (1990) PMID: 2205842
116. van der Groep P, et al. Cell Oncol (Dordr) (2011) PMID: 21336636
117. Schutte M, et al. Am. J. Hum. Genet. (2003) PMID: 12610780
118. Xu X, et al. Mol. Cell. Biol. (2002) PMID: 12024051
119. Lee CH, et al. J. Biol. Chem. (2001) PMID: 11390408
120. Schwarz JK, et al. Mol. Cancer Res. (2003) PMID: 12805407
121. Ng CP, et al. J. Biol. Chem. (2004) PMID: 14681223
122. Matsuoka S, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2000) PMID: 10973490
123. Zhou BB, et al. J. Biol. Chem. (2000) PMID: 10744722
124. Ahn JY, et al. Cancer Res. (2000) PMID: 11085506
125. Melchionna R, et al. Nat. Cell Biol. (2000) PMID: 11025670
126. Yoda A, et al. J. Biol. Chem. (2006) PMID: 16798742
127. Chehab NH, et al. Genes Dev. (2000) PMID: 10673500
128. Lee SB, et al. Cancer Res. (2001) PMID: 11719428
129. Mahdavi M, et al. J Cell Physiol (2019) PMID: 30552672
130. Kleiblova P, et al. Klin Onkol (2019) PMID: 31409080
131. Hauke J, et al. Cancer Med (2018) PMID: 29522266
132. Lu HM, et al. JAMA Oncol (2019) PMID: 30128536
133. Campbell JD, et al. Nat. Genet. (2016) PMID: 27158780
134. Nature (2012) PMID: 22960745
135. Imielinski M, et al. Cell (2012) PMID: 22980975
136. Hodis E, et al. Cell (2012) PMID: 22817889
137. Brannon AR, et al. Genome Biol. (2014) PMID: 25164765
138. Ahn SM, et al. Hepatology (2014) PMID: 24798001
139. Stephens PJ, et al. Nature (2012) PMID: 22722201
140. Ciriello G, et al. Cell (2015) PMID: 26451490
141. Nature (2012) PMID: 23000897
142. Lian CG, et al. Cell (2012) PMID: 22980977
143. Zhang LY, et al. Jpn. J. Clin. Oncol. (2016) PMID: 26851753
144. Sajadian SO, et al. Clin Epigenetics (2015) PMID: 26366235
145. Yang H, et al. Oncogene (2013) PMID: 22391558
146. Yang L, et al. PLoS ONE (2015) PMID: 26207381
147. Takayama K, et al. Nat Commun (2015) PMID: 26404510
148. Zhang LY, et al. Arch. Gynecol. Obstet. (2015) PMID: 25827305
149. Jäwert F, et al. Anticancer Res. (2013) PMID: 24122999
150. Gambichler T, et al. Melanoma Res. (2013) PMID: 23458759
151. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2018) PMID: 30504320
152. Ito S, et al. Nature (2010) PMID: 20639862
153. Guo JU, et al. Cell (2011) PMID: 21496894
154. Iyer LM, et al. Cell Cycle (2009) PMID: 19411852
155. Ko M, et al. Nature (2010) PMID: 21057493
156. Hu L, et al. Cell (2013) PMID: 24315485
157. Wang Y, et al. Mol. Cell (2015) PMID: 25601757
158. Siena et al., 2019; ASCO Abstract 3017
159. Doebele RC, et al. Lancet Oncol. (2020) PMID: 31838007
160. Desai et al., 2020; ASCO Abstract 107

161. Demetri et al., 2018; ESMO Abstract LBA17
162. Doebele et al., 2019; ASCO Abstract 9070
163. Doebele et al., 2018; WCLC Abstract OA02.01
164. Smith KM, et al. Mol. Cancer Ther. (2018) PMID: 29237803
165. Lassen et al., 2018; ESMO Abstract 4090
166. Hong DS, et al. Lancet Oncol. (2020) PMID: 32105622
167. Wang B, et al. Clin Lung Cancer (2019) PMID: 30691963
168. Gambacorti-Passerini et al., 2017; ASH Abstract 4128
169. Shaw AT, et al., 2016; ASCO Abstract 9066
170. Lu et al., 2016; ASCO Abstract 9058
171. Yoshida T, et al. J. Clin. Oncol. (2016) PMID: 27354483
172. Solomon BJ, et al. N. Engl. J. Med. (2014) PMID: 25470694
173. Shaw AT, et al. N. Engl. J. Med. (2013) PMID: 23724913
174. Moro-Sibilot et al., 2015; ASCO Abstract 8065
175. Goto et al., 2016; ASCO Abstract 9022
176. Shaw AT, et al. N. Engl. J. Med. (2014) PMID: 25264305
177. Mazières J, et al. J. Clin. Oncol. (2015) PMID: 25667280
178. Scheffler M, et al. Oncotarget (2015) PMID: 25868855
179. Drilon et al., 2016; ASCO Abstract 108
180. Vassal et al., 2015; ASCO Abstract 2595
181. Camidge et al., 2014; ASCO Abstract 8001
182. Li et al., 2015; ASCO Abstract 8090
183. Schrock AB, et al. J Thorac Oncol (2016) PMID: 27343443
184. Jorge SE, et al. Lung Cancer (2015) PMID: 26791794
185. Paik PK, et al. Cancer Discov (2015) PMID: 25971939
186. Mahjoubi L, et al. Invest New Drugs (2016) PMID: 26892698
187. Benderra MA, et al. J Thorac Oncol (2016) PMID: 26845121
188. Waqar SN, et al. J Thorac Oncol (2015) PMID: 25898962
189. Mendenhall MA, et al. J Thorac Oncol (2015) PMID: 25898965
190. Jenkins RW, et al. Clin Lung Cancer (2015) PMID: 25769807
191. Awad MM, et al. J. Clin. Oncol. (2016) PMID: 26729443
192. Schwab R, et al. Lung Cancer (2014) PMID: 24192513
193. Zhang Y, et al. J Thorac Oncol (2016) PMID: 26724472
194. Ou SH, et al. J Thorac Oncol (2011) PMID: 21623265
195. Le X, et al. Clin Lung Cancer (2015) PMID: 25922291
196. Diamond JR, et al. J. Clin. Oncol. (2013) PMID: 23610116
197. Lennerz JK, et al. J. Clin. Oncol. (2011) PMID: 22042947
198. Chi AS, et al. J. Clin. Oncol. (2012) PMID: 22162573
199. Palma NA, et al. Case Rep Oncol (2014) PMID: 25232318
200. Mossé YP, et al. Lancet Oncol. (2013) PMID: 23598171