

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

ПАЦИЕНТ

ЗАБОЛЕВАНИЕ: аденокарцинома легкого
 ИМЯ:
 ДАТА РОЖДЕНИЯ: 11 ноября 1986 года
 ПОЛ: женский
 НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: не указан

ВРАЧ

НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ:
 МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ:
 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ: нет
 НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ:
 ПАТОЛОГОАНАТОМ: Не предоставлено

ОБРАЗЕЦ

ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: легкое
 НОМЕР ОБРАЗЦА:
 ТИП ОБРАЗЦА: блок
 ДАТА ВЗЯТИЯ:
 ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН:

Геномные сигнатуры

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)
Мутационная нагрузка опухоли — 0 мут/Мб

Генные мутации

Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.

ALK — перестройка ALK-EML4, инверсия экзонов 14-19
CDKN2A/B — потеря CDKN2B, потеря CDKN2A

7 значимых для заболевания генов без сообщённых мутаций: **BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MET, RET, ROS1**

† Подробнее о тесте в приложении.

Главное в отчёте

- Таргетная терапия с имеющимися **категориями доказательств NCCN** при данном типе опухоли: **алектиниб** (стр. 7), **бригатииниб** (стр. 7), **церитиниб** (стр. 8), **кризотиниб** (стр. 8), **лорлатиниб** (стр. 10)
- Подходящие **варианты клинических исследований**, исходя из генетических особенностей данного пациента: (стр. 15)

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)

Мутационная нагрузка опухоли — 0 мут/Мб

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

ALK — перестройка ALK-EML4, инверсия экзонов 14-19

10 исследований, см. стр. 11

ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

КЛИНИЧЕСКИ РЕЛЕВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)

КЛИНИЧЕСКИ РЕЛЕВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)

Алектиниб	1
Бригатииниб	1
Церитиниб	1
Кризотиниб	1
Лорлатиниб	1
Энтректиниб	

Категория NCCN

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ БЕЗ СООБЩЁННЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

CDKN2A/B — потеря CDKN2B, потеря CDKN2A..... Стр. 6

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.

ОБЪЕКТ ЗАЩИТЫ

Геномная сигнатура

Микросателлитный статус

Категория

Стабильный (MS-Stable)

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

— Таргетная терапия —

На основании клинических данных вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1³, включая зарегистрированные препараты ниволумаб и пембролизумаб⁴, значительно ниже для опухолей с микросателлитной стабильностью (MSS), чем для опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Согласно результатам ретроспективного анализа данных 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, $p = 0,001$)⁵.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Высокая микросателлитная нестабильность в целом нечасто встречается при HNPCL; в нескольких крупномасштабных исследованиях она была выявлена менее чем в 1% образцов⁶⁻¹¹, а данные сообщаемой частоты MSI-H при MPL ограничены и противоречивы¹²⁻¹⁵. В одном исследовании статус MSI-H был выявлен у пациентов с аденокарциномой легкого и курением в анамнезе, а у 3 из 4 пациентов со статусом MSI-H также отмечались метастатические карциномы других органов, хотя это явление не изучалось в крупномасштабных исследованиях⁶. Опубликованные данные, посвященные прогностической значимости MSI при HNPCL, ограничены (PubMed, октябрь 2021 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 неспаренных оснований (MMR) ДНК в опухоли¹⁶. 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 PMS2¹⁶⁻¹⁸. Данный образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS), что эквивалентно клиническому определению опухоли MSS, то есть опухоли с отсутствием мутаций в изученных микросателлитных локусах¹⁹⁻²¹. Статус MSS указывает на сохраненный механизм репарации неспаренных оснований и в типичных случаях коррелирует с неизменной экспрессией всех белков семейства MMR^{16,18,20-21}.

Геномная сигнатура

Мутационная нагрузка опухоли

Категория

0 мут/Мб

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

— Таргетная терапия —

На основе клинических данных, повышенная TMB при солидных опухолях может быть ассоциирована с более высокой чувствительностью к препаратам иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1²²⁻²⁴ и PD-1²²⁻²⁵, а также комбинацию ниволумаба и ипилимумаба²⁶⁻³¹. В многочисленных клинических исследованиях ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 либо комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 при HNPCL сообщалось, что пациенты с TMB ≥ 10 мут/Мб получают более выраженную клиническую пользу от такой терапии, чем пациенты с TMB < 10 мут/Мб (на основании данного или других анализов); более высокая эффективность иммунотерапии антителами к PD-1 или PD-L1 для пациентов с HNPCL по сравнению с химиотерапией также была более

значительной в случаях TMB ≥ 10 мут/Мб (на основании данного или других анализов)^{22-23,26-28,32-39}. Улучшение общей выживаемости у пациентов с HNPCL, получавших пембролизумаб с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией⁴⁰ или у пациентов, получавших ниволумаб с ипилимумабом по сравнению с химиотерапией⁴¹, наблюдалась на всех уровнях TMB.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

В крупномасштабном геномном анализе было выявлено, что в образцах немелкоклеточной карциномы лёгкого без уточнений, аденокарциномы легкого и плоскоклеточной карциномы легкого медиана TMB составляла от 6,3 до 9 мут/Мб, а повышенная TMB более 20 мут/Мб отмечалась в 12-17% случаев⁴². Более низкая TMB чаще наблюдается при HNPCL с известными драйверными мутациями (EGFR, ALK, ROS1 или MET), за исключением мутаций BRAF или KRAS, которые часто отмечаются при повышенной TMB⁴³. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии связи между курением и мутационной нагрузкой при HNPCL⁴⁴⁻⁴⁵, в нескольких других крупных исследованиях была выявлена крепкая связь с повышенной TMB⁴⁶⁻⁴⁹. TMB > 10 мут/Мб чаще встречалась в метастазах HNPCL

по сравнению с первичными опухолями, как при аденокарциноме (38% по сравнению с 25%), так и при плоскоклеточной карциноме (41% по сравнению с 35%)⁵⁰. В мета-анализе 19 исследований, посвященных применению ингибиторов иммунных контрольных точек в линии HNPCL ($n = 2315$ пациентов), было установлено, что высокая TMB позволяла прогнозировать значительно более высокую ОВ, по сравнению с низкой TMB (отношение рисков = 0,70), при этом внутри группы с высокой TMB проведение иммунотерапии сопровождалось улучшением ВБП (отношение рисков = 0,62, $P < 0,001$), ОВ (отношение рисков = 0,67, $P < 0,001$) и более высокой частотой ответов (отношение шансов = 2,35, $P < 0,001$), по сравнению с химиотерапией⁵¹. В то же время в крупном исследовании с участием китайских пациентов, ранее не получавших лечение, с аденокарциномой легкого, отмечалось уменьшение медианы ОВ при наличии в опухолях более высокого числа мутаций в ограниченной группе генов, по сравнению с меньшим числом мутаций (48,4 и 61,0 месяца соответственно)⁴⁴. Еще в одном исследовании, проведенном у пациентов с HNPCL, получавших ингибиторы EGFR или

НОМЕР ТЕСТА

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ

двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины, было установлено, что более высокая TMB коррелировала с худшим прогнозом, при этом выявление более низкой TMB в сочетании с отрицательным статусом PD-L1 у пациентов с аденокарциномой легкого достоверно коррелировало с более высокой медианой выживаемости⁵². Тем не менее, у пациентов с плоскоклеточной карциномой легкого не было значимой прогностической связи TMB и/или статуса PD-L1 с выживаемостью⁵²⁻⁵³.

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 меланоме⁵⁴⁻⁵⁵, сигаретный дым при раке лёгкого^{32,56}, химиотерапия на основе темозоломида при глиоме⁵⁷⁻⁵⁸, мутации в корректирующих доменах ДНК-полимераз, кодируемых генами POLE

и POLD1⁵⁹⁻⁶³, а также микросателлитная нестабильность (MSI)^{59,62-63}. TMB в данном образце ниже, чем уровень, ассоциированный с чувствительностью к ингибиторам иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами^{22-23,26-28,32-39,64}.

ОБРАЗЕЦ

Ген

ALK

Мутация

перестройка ALK-EML4, инверсия экзонов 14-19

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

— Таргетная терапия —

Мутации или перестройки гена ALK могут приводить к чувствительности к таким ингибиторам тирозинкиназы ALK, как кризотиниб⁶⁵⁻⁶⁶, церитиниб⁶⁷⁻⁶⁸, бригатиниб⁶⁹⁻⁷⁰, алектиниб⁷¹, лорлатиниб⁷²⁻⁷³ и энтректиниб⁷⁴. В исследовании III фазы у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), ранее не получавших ингибиторы ALK, наблюдалось увеличение клинической пользы при применении энсартиниба, ингибитора ALK второго поколения, по сравнению с кризотинибом (медиана ВБП 25,8 по сравнению с 12,7 месяцев [HR=0,51], ЧОО 75% по сравнению с 67%, ответ продолжительностью 36 месяцев [длительность ответа] 59% по сравнению с 27%); внутричерепная активность энсартиниба у этих пациентов была также выше по сравнению с кризотинибом (ЧОО 64% [7 из 11] по сравнению с 21% [4 из 19])⁷⁵. В исследовании II фазы у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ и прогрессированием на фоне терапии кризотинибом наблюдалась общая ЧОО 52%, медиана ВБП 9,6 месяца, частота внутричерепных объективных ответов 70% (28 из 40)⁷⁶. Не ясно, может ли наблюдаемая перестройка привести к экспрессии онкогенного белка. В зависимости от клинической ситуации, для принятия терапевтических решений следует рассмотреть дополнительный анализ для подтверждения наличия онкогенного слияния на уровне РНК, белка или ДНК.

— Нетаргетные подходы —

После ранее проводившейся терапии ингибиторами тирозинкиназ ALK пациентам с немелкоклеточным метастатическим немелкоклеточным раком легкого при наличии перестройки ALK может принести пользу комбинация атезолизумаба + бевацизумаба + карбоплатина и паклитаксела⁷⁷⁻⁷⁸.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Перестройки ALK часто отмечают при аденокарциноме легкого⁷⁹⁻⁸¹. Слияние гена EML4-ALK наблюдалось примерно в 3-7% случаев немелко-

клеточного рака легкого, чаще всего у пациентов более молодого возраста, некурящих пациентов, женщин и пациентов азиатского происхождения⁸²⁻⁸⁸. Слияния генов EML4-ALK бывают представлены многочисленными вариантами, наиболее часто из которых встречаются вариант 1 (слияние экзона 13 EML4 и экзона 20 ALK exon 20) и вариант 3a/b (слияние экзона 6a/b EML4 и экзона 20 ALK), которые отмечаются в 43% и 40% случаев НМРЛ с перестройками ALK, соответственно⁸⁹. Мутации, обеспечивающие резистентность к терапии, встречались при варианте EML4-ALK 3a/b чаще, чем при варианте 1, особенно мутация резистентности G1202R⁸⁹. Хотя при ретроспективном анализе применения кризотиниба при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) отмечались значительные различия в исходах для разных вариантов EML4-ALK, в частности более длительная медиана ВБП у пациентов с вариантом 1 и улучшение двухлетней ВБП и времени до прогрессирования у пациентов с вариантами, отличными от 3a/b⁹⁰⁻⁹², в других исследованиях не было корреляции между вариантами EML4-ALK и ответом на кризотиниб при НМРЛ⁹³⁻⁹⁴. При ретроспективном анализе данных пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получавших лорлатиниб после прогрессирования заболевания на фоне терапии кризотинибом и по крайней мере одним ингибитором ALK второго поколения наблюдалось, что вариант EML4-ALK 3a/b был ассоциирован с более длительной ВБП, чем вариант 1, но для более ранних линий терапии значимых различий ВБП не наблюдалось⁸⁹. Экспрессия белка ALK ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при некоторых типах злокачественных опухолей, включая НМРЛ, почечноклеточную карциному и нейробластому⁹⁵⁻⁹⁷. Сообщалось, что слияния EML4-ALK являются значимым индикатором неблагоприятного прогноза при распространенных стадиях НМРЛ⁸⁸.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген ALK кодирует рецепторную тирозинкиназу, член суперсемейства инсулиновых рецепторов, активация которого приводит к индукции расположенных ниже сигнальных путей, ассоциированных с выживанием клеток, ангиогенезом и пролиферацией клеток⁹⁸. Включающие N-концевой ген-партнер, которые влияют на экспрессию и/или активацию киназного

домена ALK, обычно за счет способствования димеризации, описаны как онкогенные⁹⁹. О слияниях ALK с многочисленными генами-партнерами сообщалось при различных злокачественных опухолях, включая лимфомы и солидные опухоли¹⁰⁰, и эти слияния чувствительны к ингибиторам ALK, таким как кризотиниб, церитиниб, алектиниб или энтректиниб¹⁰¹⁻¹⁰⁹. Различные варианты EML4-ALK отмечались при злокачественных опухолях, и все они содержали домен внутриклеточной тирозинкиназы ALK [110]. Наиболее частые перестройки включают слияние экзона 20 ALK с различными точками поломки EML4: экзон 13 (вариант 1, 33-54% случаев)^{91,94,111-112}, экзон 20 (вариант 2, 10-12% случаев)^{91,94,111-112}, экзон 6 (вариант 3 a/b, 26-44% случаев) [91,94,111-113], экзон 15 (вариант 4, 2% случаев)^{83, 114-115}, экзон 18 (вариант 5, 1,6-3% случаев)^{94,114}, экзон 2 (вариант 5 a/b, 1-2% случаев)^{111,115-117}, экзон 17 (вариант 8 a/b, менее 1%)^{94,114,118}. Все эти варианты считаются (или предположительно считаются) активирующими и чувствительными к ингибиторам ALK, включая кризотиниб и церитиниб^{112-113,119}; тем не менее, варианты 3a/b менее чувствительны к кризотинибу *in vitro*^{91,112}. Такие перестройки ALK, как наблюдаются в данном случае, выявляемые в виде реципрокного слияния, не ограниченные четкой рамкой, могут быть лишены партнера по слиянию или партнера с олигомеризационной активностью, и могут указывать на активирующую перестройку, например, онкогенное слияние; тем не менее, не ясно, приведет ли такая перестройка к формированию онкогенного слияния ALK. В доклинических исследованиях экспрессия киназного домена ALK в отсутствие N-концевого региона ALK или гена-партнера была онкогенной и чувствительной к ингибиторам ALK, кризотинибу, церитинибу и препарату TAE-684¹²⁰⁻¹²¹. Такие перестройки ALK, как наблюдаются в данном случае, выявляемые в виде реципрокного слияния, не ограниченные четкой рамкой, выявляемые в виде внутренней инверсии, могут быть лишены партнера по слиянию или партнера с олигомеризационной активностью, и могут указывать на активирующую перестройку, например, онкогенное слияние¹²²; тем не менее, не ясно, приведет ли такая перестройка к формированию онкогенного варианта ALK.

Ген

CDKN2A/B

Мутация

потеря CDKN2B, потеря CDKN2A

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

— Таргетная терапия —

Хотя в исследованиях отдельных клинических случаев сообщалось, что пациентки с раком молочной железы или лейомиосаркомой матки с утратой CDKN2A отвечали на терапию палбоциклибом¹²³⁻¹²⁴, во многих других клинических исследованиях не выявлено значительной корреляции между потерей или инактивацией p16INK4a и терапевтической пользой этих препаратов¹²⁵⁻¹³¹; неизвестно, могут ли ингибиторы CDK4/6 быть полезны в данном случае. Хотя данные доклинических исследований позволяют предположить, что потеря функции p14ARF может сопровождаться снижением чувствительности к ингибиторам MDM2¹³²⁻¹³³, клиническая значимость p14ARF в качестве предиктивного биомаркера не ясна. Доклинические данные позволяют предположить, что опухоли с инактивацией p16INK4a могут быть чувствительны к ингибиторам CDK4/6, включая абемациклиб, рибоциклиб и палбоциклиб¹³⁴⁻¹³⁷. Отсутствуют препараты, напрямую воздействующие на мутации или потерю CDKN2B при злокачественных опухолях. Поскольку белок p15INK4b, кодируемый геном CDKN2B, ингибирует CDK4, опухоли с мутацией или потерей CDKN2B могут быть чувствительными к ингибиторам CDK4/6, таким как рибоциклиб, абемациклиб и палбоциклиб^{126,128-129,138-140}.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Потеря CDKN2A/B и мутации CDKN2A отмечаются примерно в 19% и 4% случаев аденокарциномы легкого, соответственно¹⁴¹. Потеря CDKN2A/B и мутации CDKN2A были выявлены в 26% и 17% образцов плоскоклеточной карциномы легкого, проанализированных в базе данных TCGA, соответственно¹⁴². Потеря экспрессии белка p16INK4a за счет мутации CDKN2A, гомозиготной делеции или метилирования промоторного региона описана для 49-68% образцов немелкоклеточного рака легкого (HMPA), а низкая экспрессия белка p14ARF отмечалась в 21-72% образцов HMPA¹⁴²⁻¹⁴⁸. У пациентов с плоскоклеточной карциномой легкого делеция CDKN2B в одном исследовании была ассоциирована с неблагоприятными показателями выживаемости¹⁴⁹. Потеря белка p16INK4a, а также гиперметилирование промоторного региона CDKN2A коррелируют с плохими показателями выживаемости пациентов с HMPA^{145,150-152}.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген CDKN2A кодирует два различных, не связанных между собой белка опухолевой супрессии, p16INK4a и p14ARF, в то время как ген CDKN2B кодирует опухолевый супрессор p15INK4b¹⁵³⁻¹⁵⁴. И p15INK4b и p16INK4a связываются с CDK4 и CDK6, и ингибируют их, поддерживая направленную на подавление роста активность опухолевого супрессора Rb; потеря или инактивация p15INK4b или p16INK4a приводит к нарушению регуляции сигнального пути CDK4/6-циклин-Rb и потере контроля над клеточным циклом^{144,155}. Функции p14ARF, связанные с супрессией опухоли, включают стабилизацию

и активацию p53, за счёт механизма ингибирования MDM2¹⁵⁶⁻¹⁵⁷. Одна или несколько наблюдаемых мутаций должны приводить к инактивации p16INK4a¹⁵⁸⁻¹⁷⁹. Одна или несколько наблюдаемых мутаций должны приводить к инактивации p14ARF^{162,179-182}. Мутации CDKN2B, как в данном случае, должны приводить к инактивации p15INK4b¹⁸³.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ

Герминальные мутации CDKN2A ассоциированы с синдромом меланомы и рака поджелудочной железы, состоянием повышенного риска развития злокачественной меланомы и/или рака поджелудочной железы¹⁸⁴. У носителей мутаций в семьях могут возникать обе эти опухоли или любая из них, а случаи меланомы могут называться семейной или наследственной меланомой¹⁸⁵⁻¹⁸⁶. CDKN2A чаще всего играет роль в развитии семейной меланомы, и его герминальные мутации присутствуют в 16-20% случаев семейной меланомы¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Мутации CDKN2A также играют роль в синдроме семейной меланомы и астроцитомы, крайне редком состоянии, которое характеризуется двойной предрасположенностью к меланоме и опухолям нервной системы¹⁹⁰⁻¹⁹². В соответствующих клинических ситуациях рекомендуется анализ на герминальные мутации CDKN2A.

Алектиниб

Связь с результатами анализа

ALK
перестройка
ALK-EML4, инверсия
экзонов 14-19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Алектиниб — это ингибитор тирозинкиназы, воздействующий на ALK и RET. В странах ЕС он доступен для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутациями ALK в качестве первой линии терапии или после предшествующей терапии кризотинибом. См. Инструкцию по медицинскому применению.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Активирующие перестройки ALK могут быть предикторами чувствительности к алектинибу, исходя из обширных клинических доказательств для HMPЛ с перестройками ALK¹⁹³⁻¹⁹⁷. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В клинических случаях пациентов с аденокарциномой легкого с внутренней инверсией или делецией ALK отмечалась клиническая польза алектиниба, включая 1 полный ответ, 2 частичных ответа, 1 продолжающийся через 7 месяцев ответ¹²². Алектиниб изучается

в первую очередь для лечения HMPЛ с перестройками ALK. В исследовании III фазы ALEX, где проводилось сравнение алектиниба и кризотиниба при HMPЛ с перестройками ALK, у пациентов, еще не получавших эти ингибиторы, в группе алектиниба отмечалось значительное улучшение медианы ВБП (34,8 по сравнению с 10,9 месяца; HR=0,43), причем польза в отношении ВБП наблюдалась у пациентов с EML4-ALK вариантов 1, 2 и 3a/b^{71,198}. Такие же результаты сообщались в исследовании J-ALEX у пациентов с ALK-позитивным HMPЛ в Японии, ранее не получавших данный ингибитор¹⁹⁹⁻²⁰⁰. У пациентов с рефрактерным к кризотинибу HMPЛ с перестройками ALK в исследованиях I/II и II фаз алектиниба сообщалась ЧОО 45-55%^{196-197,201}, а в исследовании III фазы ALUR алектиниб значительно улучшал ВБП по сравнению с химиотерапией (7,1 по сравнению с 1,6 месяца; HR=0,32)²⁰². Продемонстрирована значительная активность алектиниба в отношении метастазов в ЦНС у пациентов с HMPЛ, с улучшением специфичной дл ЦНС ЧОО по сравнению с химиотерапией (54,2% [13 из 24] по сравнению с 0% [0 из 16])²⁰² или кризотинибом (81% [17 из 21] по сравнению с 50% [11 из 22])^{71,195-197,201,203-209}. Алектиниб в комбинации с атезолизумабом привел к ЧОО 81% (17 из 21) в качестве первой линии терапии при ALK+ HMPЛ без отбора по статусу PD-L1²¹⁰.

Бригатиниб

Связь с результатами анализа

ALK
перестройка
ALK-EML4, инверсия
экзонов 14-19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Бригатиниб — это киназный ингибитор, воздействующий на ALK, ROS1 и мутантную EGFR, который доступен в странах ЕС для лечения пациентов с метастатическим позитивным по киназе анапластической лимфомы (ALK) немелкоклеточным раком легкого (HMPЛ) после предшествующей терапии кризотинибом. См. Инструкцию по медицинскому применению.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Активация ALK может быть предиктором чувствительности к бригатинибу, учитывая надежные клинические^{69,211-212} и доклинические²¹³⁻²¹⁴ доказательства. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Бригатиниб изучается в первую очередь для лечения HMPЛ с перестройками ALK^{212,215-216}. Бригатиниб ассоциирован с частотой объективных ответов 17% (3 из 18 пациентов) при других солидных опухолях с мутациями ALK/ROS1/EGFR⁶⁹. В начальном исследовании I/II фаз бригатиниба у пациентов с HMPЛ с перестройками ALK ответы сообщались у 71,8% (51 из 71) пациентов, ранее получавших кризотиниб, и у 100,0% (8 из 8) пациентов,

ранее не получавших кризотиниб, а медиана ВБП составила 13,2 месяца и не была достигнута, соответственно (Gettinger et al., 2016). Согласно результатам промежуточного анализа исследования III фазы ALTA-1L, где бригатиниб сравнивался с кризотинибом в качестве первой линии терапии пациентов с ALK-позитивным HMPЛ, при применении бригатиниба отмечалось улучшение медианы ВБП (24,0 по сравнению с 11,0 месяца, HR=0,49) и значительное повышение частоты внутричерепных объективных ответов (78% по сравнению с 30%)²¹⁶⁻²¹⁷. В исследовании II фазы ALTA активность бригатиниба продемонстрирована в рамках двух различных схем терапии у пациентов с ALK-позитивным HMPЛ после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом; ЧОО составила 46% и 56%, медиана ВБП 9,2 и 16,7 месяца, медиана ОВ 29,5 и 34,1 месяца²¹⁸. Внутричерепная активность бригатиниба продемонстрирована в многочисленных исследованиях^{70,218}; в исследовании ALTA частота внутричерепных объективных ответов составила 50,0% (13 из 26) и 66,7% (12 из 18), медиана длительности внутричерепных ответов 9,4 и 16,6 месяца, медиана выживаемости без внутричерепного прогрессирования 12,8 и 18,4 месяца²¹⁸. В ретроспективном исследовании сообщалось о ЧОО 16,7% (3 из 18), частоте контроля заболевания 66,7% (12 из 18) и медиане ВБП 4,4 месяца у пациентов с ALK-позитивным HMPЛ, рефрактерным к алектинибу, получавших бригатиниб²¹⁹.

Церитиниб

Связь с результатами анализа

ALK
перестройка
ALK-EML4, инверсия
экзонов 14–19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Церитиниб — это ингибитор киназ ALK, ROS1, IR и IGF-1R. В странах ЕС он доступен для лечения распространенного НМРЛ с мутациями ALK в качестве первой линии терапии или после терапии кризотинибом. См. Инструкцию по медицинскому применению.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании надежных клинических данных, демонстрирующих пользу у пациентов с НМРЛ^{67,220–225}, воспалительными миофиброblastными опухолями и анапластической крупноклеточной лимфомой²²⁶, перестройки ALK могут быть предикторами чувствительности к церитинибу. При НМРЛ с перестройками ALK ответы на церитиниб наблюдались у пациентов, ранее не получавших кризотиниб^{67,220,223}, а также после рецидива на фоне терапии кризотинибом^{67,221–222,224–225}. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Клиническая польза церитиниба достигалась у пациентов с НМРЛ с перестройкой ALK/ROS1^{223,227–229}. В многочисленных исследованиях III фазы сообщалось о клинической пользе церитиниба у пациентов с распространенным НМРЛ с перестройками ALK (ALK+). В качестве первой линии терапии при ALK+ НМРЛ в исследовании III фазы ASCEND-4 монотерапия церитинибом

значительно повысила медиану ВБП до 16,6 месяца, по сравнению с медианой ВБП 8,1 месяца у пациентов в группе химиотерапии на основе платины²²³. В исследовании III фазы ASCEND-5, где церитиниб сравнивался с химиотерапией у пациентов с ALK+ НМРЛ, ранее получавших кризотиниб и химиотерапию, также сообщалось значительная польза церитиниба для ЧОО (39% по сравнению с 7%) и медианы ВБП (5,4 по сравнению с 1,6 месяца; HR=0,49, p<0,0001); не наблюдалось улучшения медианы ОБ (18,1 по сравнению с 20,1 месяца), что может быть следствием перехода пациентов в группу церитиниба²²⁹. В исследовании III фазы ASCEND-3 церитиниба у пациентов с ALK+ НМРЛ, ранее не получавших ингибиторы ALK, частота объективных ответов со стороны всего тела составила 64%, частота контроля заболевания для всего тела 86%, ВБП 19,4 месяца²²⁸. В исследовании I фазы ASCEND-1 церитиниба при с ALK+ НМРЛ сообщалась ЧОО 72%, медиана ВБП 18,4 месяца, годовая ОБ 83%⁶⁷. В более ранних исследованиях I и II фаз сообщалась такая же клиническая польза с точки зрения ЧОО (39–57%), медианы ВБП (5,7–6,9 месяца) и медианы ОБ 16,7 месяца^{67,224–225}; у пациентов с метастазами в головном мозге достигалась частота внутрочерепных объективных ответов 39% и длительность ответа 12,8 месяца²²¹. У пациентов с НМРЛ с перестройками ALK/ROS1 терапия церитинибом привела к подтвержденным ЧО у 73% (19 из 26) пациентов с ЧКЗ 92%²³⁰. В отдельных клинических случаях сообщалось об ответах на церитиниб у пациентов с ALK+ НМРЛ и миссенс-мутациями ALK после прогрессирования заболевания на фоне терапии кризотинибом²³¹ или алектинибом^{232–233}.

Кризотиниб

Связь с результатами анализа

ALK
перестройка
ALK-EML4, инверсия
экзонов 14–19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

Перестройки ALK могут быть предикторами чувствительности к кризотинибу. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого с перестройкой ALK кризотиниб улучшал исходы в рамках как первой^{66,234}, так и второй линии терапии²³⁵ по сравнению с химиотерапией. Клиническая активность ингибиторов ALK также продемонстрирована при нескольких других типах злокачественных опухолей с активирующими перестройками ALK,

включая карциному щитовидной железы, колоректальную карциному, воспалительную миофиброblastную опухоль и анапластическую крупноклеточную лимфому^{236–241}. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследованиях III фазы, проведенных у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) было отмечено увеличение ВБП (7,7–11,1 и 3,0–7,0 месяца соответственно) и частоты объективных ответов (65%–88% и 20%–46% соответственно) при применении кризотиниба, по сравнению с режимами химиотерапии, в различных сценариях^{66,242–243}. По результатам итогового анализа исследования PROFILE 1014 медиана ОБ (мОБ) у пациентов, получавших кризотиниб, достигнута не была, в то время как

**ТЕРАПИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ
ПОЛЬЗОЙ**
**ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ
ДАННОГО ПАЦИЕНТА**

НОМЕР ТЕСТА

у пациентов, получавших химиотерапию, она составила 47,5 месяца⁶⁵. Еще в одном исследовании, проведенном у пациентов с ALK-позитивной аденокарциномой легкого, у пациентов с отрицательным статусом PD-L1, по сравнению с пациентами, у которых статус PD-L1 в опухоли был положительным, терапия кризотинибом позволяла добиться к более высокой частоты объективных ответов (при экспрессии PD-L1 0% ЧОО 61%, при 1%-49% — ЧОО 39%, при 50%-100% — ЧОО 36%; $p=0,007$) и ВБП (при экспрессии PD-L1 0% ВБП — 11,8 месяца, при 1%-49% ВБП — 6,5 месяца, а при 50%-100% ВБП 4,0 месяца); $p=0,022$); вместе с тем, статистически значимых различий в медиане общей выживаемости не наблюдалось²⁴⁴. Кроме того, в различных сценариях изучалась эффективность кризотиниба у пациентов с метастазами в головном мозге, при этом в исследовании PROFILE 1014 было установлено значительное увеличение частоты контроля внутримозговых проявлений заболевания за 24 недели (56% и 25%), а также выживаемости без прогрессирования (9,0 и 4,0 месяца, отношение

рисков = 0,40) у пациентов, получавших в качестве первой линии кризотиниб, по сравнению с химиотерапией²⁴⁵. В исследованиях PROFILE 1007 и 1005 12-недельная частота контроля внутримозговых проявлений заболевания составила 56% и 62%, а частота объективных ответов со стороны внутримозговых очагов — 18% и 33%, соответственно, при сравнении пациентов, ранее не получавших или получавших лечение по поводу метастазов в головном мозге²⁴⁶. В ретроспективном исследовании, где участвовали 90 пациентов с НМРЛ при наличии перестроек ALK и метастазов в головном мозге, медиана общей выживаемости после постановки диагноза метастазов в головном мозге составила 49,5 месяца²⁴⁷. У пациента с аденокарциномой легкого при наличии внутренней делеции ALK был отмечен частичный ответ на кризотиниб, после прогрессирования — частичный ответ на алектиниб¹²². Продемонстрирована эффективность кризотиниба у пациентов с НМРЛ и перестройками ALK^{66,90,234-235,243}, перестройками ROS1 [248-252], слиянием NTRK1²⁵³ или активацией MET²⁵⁴⁻²⁷⁰.

Энтретиниб

Связь с результатами анализа

ALK
 перестройка
 ALK-EML4, инверсия
 экзонов 14-19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Энтретиниб — 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 клинических доказательств для НМРЛ и других солидных опухолей^{74,271-273} перестройки ALK могут быть предикторами чувствительности к энтретинибу. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

В исследовании I фазы энтретиниба частичные ответы отмечались у 2 из 4 пациентов с НМРЛ с перестройками ALK, в том числе

у 1 пациента продолжающая клиническая польза наблюдается в течение более 2 лет⁷⁴. Клиническая польза энтретиниба 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^{74,271,274-277}, а доклинических исследованиях чувствительность наблюдалась в линиях клеток острого миелолейкоза, позитивных по слиянию NTRK²⁷⁸. В исследовании I фазы ответы ограничивались пациентами с перестройками NTRK, ROS1 или ALK, за исключением нейроblastомы с мутацией ALK, и наблюдались у пациентов с перестройками ALK или ROS1, ранее не получавших ингибиторы тирозинкиназы ALK или кризотиниб, соответственно⁷⁴. В исследованиях I фазы сообщалась комбинированная частота объективных ответов 66,7% ЧОО (1 ПО, 5 ЧО; $n=9$) у пациентов с солидными опухолями с перестройками ALK, получавших энтретиниб; ответы наблюдались у пациентов с НМРЛ (2 из 4), почечноклеточной карциномой (1 из 1), колоректальным раком ([КРР], 1 из 1) и воспалительными миофибробластными опухолями (2 из 2), но не у пациента с опухолью невыявленной первичной локализации^{74,279}.

Лорлатиниб

Связь с результатами анализа

ALK
перестройка
ALK-EML4, инверсия
экзонов 14-19

ОБЛАСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Лорлатиниб — это ингибитор тирозинкиназы, воздействующий на ALK и ROS1. Он доступен в странах ЕС для лечения пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). См. Инструкцию по медицинскому применению.

СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАХОДКАМИ

На основании обширных клинических доказательств для НМРЛ²⁸⁰⁻²⁸¹, клинических случаев воспалительной миофибробластной саркомы²⁸²⁻²⁸³ и доклинических доказательств, полученных на многочисленных типах клеток²⁸⁴⁻²⁸⁷, активирующие перестройки ALK могут быть предикторами чувствительности к лорлатинибу. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДАННЫЕ

Лорлатиниб изучается в первую очередь при ALK-позитивном и ROS1-позитивном НМРЛ в качестве подхода, позволяющего преодолеть резистентность к предшествующим ингибиторам тирозинкиназы^{72,288}. В исследовании III фазы CROWN первой линии терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) лорлатиниб превосходил кризотиниб, со значительным улучшением медианы ВБП (мВБП; не оценено по сравнению с 9,3 месяца HR=0,28) и более высокой общей ЧОО (76% по сравнению с 58%) и частотой внутричерепных объективных ответов (82,4% [14 из 17] по сравнению с 23,1% [3 из 13])²⁸¹. В регистрационном

исследовании II фазы у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ после прогрессирования на фоне терапии по крайней мере одним ингибитором тирозинкиназы ALK лорлатиниб привел к ЧОО 47%, частоте внутричерепных объективных ответов 63,0% (51 из 81), мВБП 7,3 месяца²⁸⁰; ЧОО составила 40% среди пациентов, ранее получавших по крайней мере 1 ингибитор тирозинкиназы второго поколения²⁸⁹. В этом исследовании лорлатиниб снижал вероятность первого внутричерепного прогрессирования у пациентов с предшествующими метастазами в центральной нервной системе²⁸⁸. По данным сравнительного анализа между этим исследованием II фазы и историческими данными применения химиотерапии, вторая или более поздняя линия терапии лорлатинибом приводила к значительному улучшению ВБП (HR 0,36-0,40) и ОВ (HR 0,30-0,43)²⁹⁰. У пациентов с по крайней мере одной мутацией киназного домена ALK в опухоли лорлатиниб привел к ответам в 64,4% (29 из 45) случаев, в том числе у 57,1% (16 из 28) пациентов с мутацией резистентности ALK G1202R²⁹¹; таким образом, мутация G1202, не является основным механизмом резистентности к лорлатинибу^{286,292-293}. В расширенной когорте исследования I/II фаз у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, продолжавших получать лорлатиниб после прогрессирования, наблюдалось улучшение медианы ОВ, а также медианы ОВ после прогрессирования заболевания, по сравнению с пациентами, получавшими другую терапию или не получавшими последующую терапию²⁹⁴. В исследовании JAVELIN Lung 101 комбинация лорлатиниба и авелумаба привела к ЧОО 46,4% (13 из 28) среди пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, ранее получавших лечение²⁹⁵.

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НОМЕР ТЕСТА

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
ALK

Мутация
перестройка ALK-EML4,
инверсия экзонов 14-19

ОБОСНОВАНИЕ

Перестройки или активирующие мутации ALK могут быть предикторами чувствительности к ингибиторам ALK. Поскольку неизвестно, приведет ли данная перестройка

к экспрессии онкогенного белка, может рекомендоваться альтернативный анализ на наличие онкогенного слияния, чтобы определить, релевантен ли этот терапевтический подход.

NCT03596866

III ФАЗА

Исследование эффективности бригатиниба по сравнению с алектинибом при распространенном немелкоклеточном раке легкого, положительном по киназе анапластической лимфомы, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом (An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Participants Who Have Progressed on Crizotinib)

МИШЕНИ
ALK, ROS1, EGFR, RET

СТРАНЫ: Иркутск (Российская Федерация), Омск (Российская Федерация), Пекин (Китай), Тяньцзинь (Китай), Харбин (Китай), Чанчунь (Китай), Чжэнчжоу (Китай), Архангельск (Российская Федерация), Гоян-си (Республика Корея), Сеул (Республика Корея)

NCT04362072

IV ФАЗА

Исследование лапатиниба у участников с НМРЛ при положительном статусе перестроек ALK (киназы анапластической лимфомы) (Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) – Positive NSCLC)

МИШЕНИ
ROS1, ALK

СТРАНЫ: Люблин (Польша), Авиано (Италия), Монца (Италия), Парма (Италия), Милан (Италия), Авеллино (Италия), روما (Италия), Барселона (Испания), Госпиталь Льобрегат (Испания), Ла-Корунья (Испания)

NCT03093116

I/II ФАЗА

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
TRKA, ALK, ROS1, TRKB, TRKC

СТРАНЫ: Хайдянь (Китай), Чаоян (Китай), Шаньси (Китай), Хэйлунцзян (Китай), Шэньян (Китай), Цзилинь (Китай), Шаньдун (Китай), Чжэнчжоу (Китай), Вэньцзян (Китай), Суйчжоу (Китай)

NCT02568267

II ФАЗА

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
TRKB, ALK, TRKC, ROS1, TRKA

СТРАНЫ: Пекин (Китай), Харбин (Китай), Тяньцзинь (Китай), Чэнду (Китай), город Ухань (Китай), Шанхай (Китай), город Шанхай (Китай), Чжэцзян (Китай), Гуанчжоу (Китай), Техас (США)

NCT04074993

II ФАЗА

Бригатиниб при НМРЛ с положительным статусом ALK, установленным на основании анализа крови (Brigatinib in ALK-positive NSCLC Identified Via Blood-based Assays)

МИШЕНИ
ALK, ROS1, EGFR

СТРАНЫ: Гоян-си (Республика Корея)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НОМЕР ТЕСТА

NCT04127110	II ФАЗА
Активность лорлатиниба в зависимости от мутаций ALK, связанных с резистентностью, выявляемых по результатам анализа крови у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ (Activity of Lorlatinib Based on ALK Resistance Mutations Detected on Blood in ALK Positive NSCLC Patients)	МИШЕНИ ROS1, ALK
СТРАНЫ: Осло (Норвегия), Амман (Иордания), Амстердам (Нидерланды), Роттердам (Нидерланды), Маастрихт (Нидерланды), Эдегем (Бельгия), Брюссель (Бельгия), Ивуар (Бельгия), Бобиньи (Франция), Кретеи (Франция)	
NCT05178511	II ФАЗА
Применение энсатиниба для преодоления резистентности к ИТК ALK второго поколения после резистентности к ИТК ALK второго поколения (Ensatinib Treat Second-generation ALK-TKI Resistance After Second-generation ALK-TKI Resistance)	МИШЕНИ AXL, ROS1, ALK, MET, ABL
СТРАНЫ: Гуанчжоу (Китай)	
NCT02959619	I ФАЗА
Энсартиниб для пациентов немелкоклеточным раком легкого, позитивным по ALK (Ensartinib in Non-small Cell Lung Cancer Patients With Positive ALK)	МИШЕНИ ABL, ALK, AXL, MET, ROS1
СТРАНЫ: Гуанчжоу (Китай)	
NCT03707938	ФАЗА не указана
Локальная консолидирующая терапия и бригатиниб у пациентов с немелкоклеточным раком легкого стадии IV или рецидивирующим (Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer)	МИШЕНИ ALK, ROS1, EGFR
СТРАНЫ: Техас (США)	
NCT04318938	II ФАЗА
Изучение дополнительных свойств бригатиниба у пациентов с ALK+ НМРЛ путем глубокого фенотипирования (Advancing Brigatinib Properties in ALK+ NSCLC Patients by Deep Phenotyping)	МИШЕНИ ALK, ROS1, EGFR
СТРАНЫ: Берлин (Германия), Гамбург (Германия), Ганновер (Германия), Йена (Германия), Ольденбург (Германия), Георгсмариненхютте (Германия), Регенсбург (Германия), Мюнстер (Германия), Хамм (Германия), Вюрцбург (Германия)	

ПРИЛОЖЕНИЕ

Варианты, значимость которых
неизвестна

НОМЕР ТЕСТА

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.

ATM
L1340F**CDKN1B**
G9E**PRDM1**
R285I

ОБРАЗЕЦ

НОМЕР ТЕСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Варианты, значимость которых
неизвестна**

ОБРАЗЕЦ

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 или WTX)	
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	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	EMSY (C11orf30)	EP300	EPHA3	EPHB1
EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2
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	GID4 (C17orf39)	GNAI1	GNAI3	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3-3A (H3F3A)
HDAC1	HGF	HNFA	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	MRE11 (MRE11A)	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKB1A	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NRAS	NSD2 (WHSC1 или MMSET)	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	
P2RY8	PALB2	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	PRKARIA	PRKCI
PRKN (PARK2)	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	SOC1	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3
STK11	SUFU	SYK	TBX3	TEK	TENT5C (FAM46C)	TET2	TGFBR2	TIPARP
TNFAIP3	TNFRSF14	TP53	TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL
WT1	XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703				

Список генов ДНК: для выявления отдельных перестроек

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV1
ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT
KMT2A (MLL)	MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA
RAF1	RARA	RET	ROS1	RSPO2	SDC4	SLC34A2	TERC*	TERT**
TMPRSS2								

*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 (ТМВ)

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).

О 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/ficdxtech.

ПРЕДПОЛАГАЕМОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

FoundationOne®CDx (FICDx) — 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 яичников — и показатель потери гетерозиготности (LOH), с использованием ДНК, которую выделяют из образцов опухолевой ткани, фиксированных формалином и заключённых 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 FICDx предназначен для получения профиля опухолевых мутаций для дальнейшего использования квалифицированными медицинскими работниками в соответствии с профессиональными онкологическими рекомендациями для пациентов с солидными злокачественными опухолями.

ПРИНЦИПЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

Метод FoundationOne®CDx проводится исключительно как лабораторная услуга с использованием ДНК, которую извлекают из опухолевых образцов, фиксированных формалином и заключённых 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 FICDx 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 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 — с оговоркой», 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 — с оговоркой», 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 терапии и клинических исследований

Ранжирование препаратов в сводной таблице

Терапия перечисляется на основе следующих критериев: терапия с клинической пользой (в алфавитном порядке в рамках каждой категории доказательств), затем терапия, ассоциированная с резистентностью (если применимо).

Ранжирование клинических исследований
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, 2022 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. При фракционном алгоритме определения MSI статус образца опухоли может быть классифицирован как MSI-H (с высокой MSI), MSS (стабильный) или MS-Equivocal (сомнительный), в зависимости от фракции микросателлитных локусов, которая повреждена или нестабильна (то есть показателя фракции нестабильных локусов). При проведении анализа методом FICDx оценка MSI основана на полногеномном анализе более чем 2000 микросателлитных локусов. В конкретном микросателлитном локусе не учитываются несоматические аллели, и локус считается нестабильным, если остальные аллели отличаются от референсного генома. Итоговый показатель фракции нестабильных локусов рассчитывается путём деления числа нестабильных микросателлитных локусов на число оцениваемых микросателлитных локусов. Пороговые значения MSI-H и MSS были определены на основе аналитической конкордантности с методом ПЦР на наборе образцов ткани разных видов опухолей, фиксированных формалином и заключённых в парафин (FFPE). Для пациентов с результатами «Микросателлитная стабильность» при медиане охвата экзонов менее 300X, «Сомнительный статус MS» или «Невозможно определить» должен проводиться подтверждающий анализ с применением валидированного ортогонального (альтернативного) метода.

2. TMB при анализе методом FICDx определяется за счет подсчёта всех синонимичных и несинонимичных вариантов, присутствующих с аллельной 5% частотой или выше (после фильтрация), а общее число сообщается в числа мутаций на мегабазу (мут/Мб). Наблюдаемая TMB зависит от характеристик конкретной опухоли, изучаемой у пациента (например, первичная либо метастатическая, содержание опухоли), а также от платформы, используемой для детекции; таким образом, наблюдаемые результаты TMB могут варьировать между разными образцами одного пациента и между методами детекции, применяемыми в отношении одного образца. Расчет TMB может отличаться от расчета в других методах анализа, в зависимости от таких переменных, как количество изучаемого генома, процентная доля опухолевых клеток, пределы детекции, фильтрация мутаций, включаемых в итоговый балл, глубина считывания и другие характеристики биоинформационного теста. Подробное описание этих переменных при расчете TMB методом FMI содержится в SSED: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019B.pdf. Клиническая валидность показателя TMB, определяемого этим методом, установлена для TMB в виде качественного показателя

с пороговым значением 10 мутаций на мегабазу, но не установлена для TMB как количественного показателя.

3. Показатель LOH определяется путем анализа SNP, расположенных в интервалах 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 яичников, а результат показателя LOH может быть сообщен для эпителиального рака яичников, брюшины или маточных труб. 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 влияние этанола на определение LOH. Не продемонстрировано эффектов ксилена, гемоглобина и триглицеридов на определение показателя LOH.

4. Сообщаемые мутации могут включать соматические (неунаследованные) или герминальные (унаследованные); тем не менее, метод анализа не дифференцирует герминальные мутации от соматических. Данный метод не дает информации о восприимчивости.

5. Биопсия может подвергать пациента риску, если для проведения анализа отсутствует доступный архивный образец ткани. То, является ли пациент кандидатом на проведение биопсии, определяется лечащим врачом.

6. Дальнейший анализ с применением другого одобренного FDA метода сопутствующей диагностики должен быть проведен для пациентов с амплификацией ERBB2 с числом копий, равным 4 (исходная ploидия опухоли +2) в целях подтверждения. В то время как данный результат считается отрицательным при применении метода FoundationOne®CDx (FICDx), в исследовании клинической конкордантности с одобренным FDA методом FISH, 70% (7 из 10 образцов 10) были позитивными, а 30% (3 из 10 образцов) были негативными, по данным метода FISH, со средним соотношением 2,3. Частота числа копий ERBB2, равного 4, при раке молочной железы предположительно составляет примерно 2%. В многочисленных источниках, перечисленных по адресу <https://www.mycancergenome.org/content/disease/breast-cancer/ERBB2/238/>, частота гиперэкспрессии HER2 при раке молочной железы составляет 20%. Исходя из результатов исследования конкордантности FICDx и HER2 CDx, примерно в 10% с амплификацией HER2 число копий равно 4. Таким образом, общая частота консервативно рассчитывается как примерно 2%.

ГЛАВНОЕ В ОТЧЁТЕ

Раздел «Главное в отчёте» включает определённую геномную и терапевтическую

информацию, потенциально влияющую на лечение и оказание помощи пациенту; эта информация специфична для генетических характеристик и типа опухоли в проанализированном образце. В этом разделе может подчёркиваться такая информация, как таргетная терапия, к которой потенциально имеется чувствительность или резистентность, подходящие клинические исследования, генетические варианты с потенциальной диагностической, прогностической значимостью, связанные с нетаргетной терапией варианты, варианты со значимостью в случае герминальных мутаций или в отношении клонального гематопоза. Информация в разделе «Главное в отчёте» будет обогащаться по мере развития научных и клинических исследований. Находки, включенные в этот раздел, следует рассматривать в контексте всей остальной информации в данном отчёте и другой релевантной информации о пациенте. Решения об оказании помощи и лечении пациента остаются в ответственности лечащего врача.

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.

ВАРИАНТЫ, РАССМАТРИВАЕМЫЕ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ГЕРМИНАЛЬНОГО АНАЛИЗА

Для рассмотрения дальнейшего герминального анализа указываются варианты, которые 1) ограничиваются сообщаемыми короткими вариантами с эффектом белка, отмеченным в геномной базе данных ClinVar (Landrum et al., 2018; 29165669) как патогенный, патогенный/вероятно патогенный, вероятно патогенный (по мнению экспертного совета или многочисленных

экспертов без конфликта между ними), 2) ассоциированы с наследственными расстройствами, характеризующимися предрасположенностью к злокачественным опухолям, 3) выявлены с аллельной частотой >10%, 4) для некоторых генов, сообщенных Рабочей группой ESMO по прецизионной медицине (Mandelker et al., 2019; 31050713) вероятность герминального происхождения составляет более 10%, если вариант выявлен при секвенировании опухоли. Отобранные гены — это *ATM, BAP1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, FH, FLCN, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, POLE, RAD51C, RAD51D, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TSC2* и *VHL*, и данный список не охватывает все гены восприимчивости к злокачественным опухолям. Содержимое данного отчета не является заменой генетическому консультированию или дальнейшему герминальному анализу, необходимому, чтобы определить, является ли находка, выявленная при секвенировании опухоли, герминальной или соматической. Интерпретация должна быть основана на клинической ситуации.

ВАРИАНТЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОТРАЖАТЬ КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМАТОПОЭЗ

Варианты, которые могут отражать клональный гематопоэз (CH), ограничены определенными сообщаемыми короткими вариантами определенных генов, выявляемыми только при солидных опухолях. Выбор вариантов определялся на основе статуса гена (опухольный супрессор или онкоген), известной роли при солидных опухолях по сравнению с гематологическими, а также распространенностью данных в литературе. Эти определенные гены — это *ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH2, JAK2, KMT2D (MLL2), MPL, MYD88, SF3B1, TET2* и *U2AF1*, и это не исчерпывающий список всех генов, отражающих CH. Содержимое данного отчета не может использоваться вместо результатов специального гематологического обследования. Комплексное геномное профилирование солидных опухолей позволяет выявить не связанные с опухолью мутации, обусловленные CH. Необходимо секвенирование мононуклеарных клеток периферической крови соответствующего пациента, чтобы окончательно определить, присутствует ли эта мутация только в опухоли или она вторична по отношению к CH. Интерпретация должна быть основана на клиническом контексте.

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 отчете, 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 отчете 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
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
ЧКЗ	Частота контроля заболевания
ЧО	Частичный ответ
ЧОО	Частота объективных ответов

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО СЕКВЕНИРОВАНИЮ

Данные по секвенированию картируются в геноме человека, Genome Reference Consortium Human Build 37 (человеческом блоке 37 согласно классификации Консорциума справочной информации по геному, GRCh37), который также обозначается как hg19.

Версия MR Suite 6.2.0

Медиана покрытия для экзонов для данного образца составила 1279x

HOMER ТЕСТА

1. Gatalica Z, et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2014) PMID: 25392179
2. Kroemer G, et al. *Oncoimmunology* (2015) PMID: 26140250
3. Lal N, et al. *Oncoimmunology* (2015) PMID: 25949894
4. Le DT, et al. *N. Engl. J. Med.* (2015) PMID: 26028255
5. Ayers et al., 2016; ASCO-SITC Abstract P60
6. Warth A, et al. *Virchows Arch.* (2016) PMID: 26637197
7. Ninomiya H, et al. *Br. J. Cancer* (2006) PMID: 16641899
8. Vanderwalde A, et al. *Cancer Med* (2018) PMID: 29436178
9. Zang YS, et al. *Cancer Med* (2019) PMID: 31270941
10. Dudley JC, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 26880610
11. Takamochi K, et al. *Lung Cancer* (2017) PMID: 28676214
12. Pylkkänen L, et al. *Environ. Mol. Mutagen.* (1997) PMID: 9329646
13. Gonzalez R, et al. *Ann. Oncol.* (2000) PMID: 11061602
14. Chen XQ, et al. *Nat. Med.* (1996) PMID: 8782463
15. Merlo A, et al. *Cancer Res.* (1994) PMID: 8174113
16. Kocarnik JM, et al. *Gastroenterol Rep (Oxf)* (2015) PMID: 26337942
17. You JF, et al. *Br. J. Cancer* (2010) PMID: 21081928
18. Bairwa NK, et al. *Methods Mol. Biol.* (2014) PMID: 24623249
19. Boland CR, et al. *Cancer Res.* (1998) PMID: 9823339
20. Pawlik TM, et al. *Dis. Markers* (2004) PMID: 15528785
21. Boland CR, et al. *Gastroenterology* (2010) PMID: 20420947
22. Samstein RM, et al. *Nat. Genet.* (2019) PMID: 30643254
23. Goodman AM, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2017) PMID: 28835386
24. Goodman AM, et al. *Cancer Immunol Res* (2019) PMID: 31405947
25. Cristescu R, et al. *Science* (2018) PMID: 30309915
26. Ready N, et al. *J. Clin. Oncol.* (2019) PMID: 30785829
27. Hellmann MD, et al. *N. Engl. J. Med.* (2018) PMID: 29658845
28. Hellmann MD, et al. *Cancer Cell* (2018) PMID: 29657128
29. Hellmann MD, et al. *Cancer Cell* (2018) PMID: 29731394
30. Rozeman EA, et al. *Nat Med* (2021) PMID: 33558721
31. Sharma P, et al. *Cancer Cell* (2020) PMID: 32916128
32. Rizvi NA, et al. *Science* (2015) PMID: 25765070
33. Colli LM, et al. *Cancer Res.* (2016) PMID: 27197178
34. Wang VE, et al. *J Immunother Cancer* (2017) PMID: 28923100
35. Carbone DP, et al. *N. Engl. J. Med.* (2017) PMID: 28636851
36. Rizvi H, et al. *J. Clin. Oncol.* (2018) PMID: 29337640
37. Forde PM, et al. *N. Engl. J. Med.* (2018) PMID: 29658848
38. Miao D, et al. *Nat. Genet.* (2018) PMID: 30150660
39. Chae YK, et al. *Clin Lung Cancer* (2019) PMID: 30425022
40. Paz-Ares et al., 2019; ESMO Abstract LBA80
41. Hellmann MD, et al. *N. Engl. J. Med.* (2019) PMID: 31562796
42. Chalmers ZR, et al. *Genome Med* (2017) PMID: 28420421
43. Spigel et al., 2016; ASCO Abstract 9017
44. Xiao D, et al. *Oncotarget* (2016) PMID: 27009843
45. Shim HS, et al. *J Thorac Oncol* (2015) PMID: 26200269
46. Govindan R, et al. *Cell* (2012) PMID: 22980976
47. Ding L, et al. *Nature* (2008) PMID: 18948947
48. Imielinski M, et al. *Cell* (2012) PMID: 22980975
49. Kim Y, et al. *J. Clin. Oncol.* (2014) PMID: 24323028
50. Stein et al., 2019; DOI: 10.1200/PO.18.00376
51. Meng G, et al. *PLoS One* (2022) PMID: 35113949
52. Chen Y, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (2019) PMID: 31088500
53. Yu H, et al. *J Thorac Oncol* (2019) PMID: 30253973
54. Pfeifer GP, et al. *Mutat. Res.* (2005) PMID: 15748635
55. Hill VK, et al. *Annu Rev Genomics Hum Genet* (2013) PMID: 23875803
56. Pfeifer GP, et al. *Oncogene* (2002) PMID: 12379884
57. Johnson BE, et al. *Science* (2014) PMID: 24336570
58. Choi S, et al. *Neuro-oncology* (2018) PMID: 29452419
59. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. *Nature* (2013) PMID: 23636398
60. Briggs S, et al. *J. Pathol.* (2013) PMID: 23447401
61. Heitzner E, et al. *Nat. Rev. Opin. Genet. Dev.* (2014) PMID: 24583393
62. *Nature* (2012) PMID: 22810696
63. Roberts SA, et al. *Nat. Rev. Cancer* (2014) PMID: 25568919
64. Marabelle A, et al. *Lancet Oncol.* (2020) PMID: 32919526
65. Solomon BJ, et al. *J. Clin. Oncol.* (2018) PMID: 29768118
66. Solomon BJ, et al. *N. Engl. J. Med.* (2014) PMID: 25470694
67. Kim DW, et al. *Lancet Oncol.* (2016) PMID: 26973324
68. Fischer M, et al. *Lancet Oncol* (2021) PMID: 34780709
69. Gettinger SN, et al. *Lancet Oncol.* (2016) PMID: 27836716
70. Camidge DR, et al. *J. Clin. Oncol.* (2018) PMID: 29768119
71. Peters S, et al. *N. Engl. J. Med.* (2017) PMID: 28586279
72. Shaw AT, et al. *Lancet Oncol.* (2017) PMID: 29074098
73. Bagchi A, et al. *N Engl J Med* (2021) PMID: 34407349
74. Drilon A, et al. *Cancer Discov* (2017) PMID: 28183697
75. Horn et al., 2020; WCLC Abstract 2
76. Yang Y, et al. *Lancet Respir Med* (2020) PMID: 31628085
77. Socinski MA, et al. *J Thorac Oncol* (2021) PMID: 34311108
78. Socinski MA, et al. *N. Engl. J. Med.* (2018) PMID: 29863955
79. To KF, et al. *J Thorac Oncol* (2013) PMID: 23625156
80. Selinger CI, et al. *Mod. Pathol.* (2013) PMID: 23743928
81. Takeuchi K, et al. *Clin. Cancer Res.* (2009) PMID: 19383809
82. Inamura K, et al. *Mod. Pathol.* (2009) PMID: 19234440
83. Koivunen JP, et al. *Clin. Cancer Res.* (2008) PMID: 18594010
84. Shaw AT, et al. *J. Clin. Oncol.* (2009) PMID: 19667264
85. Takahashi T, et al. *Ann. Surg. Oncol.* (2010) PMID: 20183914
86. Li Y, et al. *PLoS ONE* (2013) PMID: 23341890
87. Li H, et al. *Lung Cancer* (2013) PMID: 23098378
88. Zhou JX, et al. *Ann. Oncol.* (2013) PMID: 23277484
89. Lin JJ, et al. *J Clin Oncol* (2018) PMID: 29373100
90. Yoshida T, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 27354483
91. Woo CG, et al. *Ann. Oncol.* (2017) PMID: 28039177
92. Seo S, et al. *Ann. Oncol.* (2017) PMID: 28407036
93. Kwak EL, et al. *N. Engl. J. Med.* (2010) PMID: 20979469
94. Lei YY, et al. *Clin Lung Cancer* (2016) PMID: 26454342
95. Takeda M, et al. *Ann. Oncol.* (2012) PMID: 22771825
96. Sukov WR, et al. *Mod. Pathol.* (2012) PMID: 22743654
97. Duijkers FA, et al. *Am. J. Pathol.* (2012) PMID: 22203052
98. Grande E, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2011) PMID: 21474455
99. Hallberg B, et al. *Ann Oncol* (2016) PMID: 27573755
100. Ignatius et al., 2020; doi.org/10.1016/j.jtccr.2020.100015
101. Ali et al., 2015; USCAP Abstract 1868
102. Mansfield AS, et al. *Ann. Oncol.* (2016) PMID: 27742657
103. Yakirevich E, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 26933125
104. Subbiah V, et al. *J Hematol Oncol* (2015) PMID: 26062823
105. Amatu A, et al. *Br. J. Cancer* (2015) PMID: 26633560
106. Lee J, et al. *Oncotarget* (2015) PMID: 26172300
107. Shan L, et al. *J Thorac Oncol* (2015) PMID: 26001147
108. Ali SM, et al. *Oncologist* (2016) PMID: 27245569
109. Ou SH, et al. *J Thorac Oncol* (2014) PMID: 25393796
110. Peters S, et al. *Lung Cancer* (2013) PMID: 23769207
111. Li T, et al. *J Thorac Oncol* (2014) PMID: 24346090
112. Heuckmann JM, et al. *Clin. Cancer Res.* (2012) PMID: 22912387
113. Choi YL, et al. *Cancer Res.* (2008) PMID: 18593892
114. Sasaki T, et al. *Eur. J. Cancer* (2010) PMID: 20418096
115. Takeuchi K, et al. *Clin. Cancer Res.* (2008) PMID: 18927303
116. Zhang X, et al. *Mol. Cancer* (2010) PMID: 20624322
117. Maus MK, et al. *Int J Biomed Sci* (2012) PMID: 23675251
118. Sanders HR, et al. *Cancer Genet* (2011) PMID: 21356191
119. Soda M, et al. *Nature* (2007) PMID: 17625570
120. Wiesner T, et al. *Nature* (2015) PMID: 26444240
121. Simonitsch I, et al. *FASEB J.* (2001) PMID: 11387242
122. Schrock AB, et al. *Lung Cancer (Auckl)* (2020) PMID: 32368168
123. Elvin JA, et al. *Oncologist* (2017) PMID: 28283584
124. Gao J, et al. *Curr Oncol* (2015) PMID: 26715889
125. Gopalan et al., 2014; ASCO Abstract 8077
126. Peguero et al., 2016; ASCO Abstract 2528
127. Konecny et al., 2016; ASCO Abstract 5557
128. DeMichele A, et al. *Clin. Cancer Res.* (2015) PMID: 25501126
129. Finn RS, et al. *Lancet Oncol.* (2015) PMID: 25524798
130. Infante JR, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 27542767
131. Johnson DB, et al. *Oncologist* (2014) PMID: 24797823
132. Van Maerken T, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2011) PMID: 21460101
133. Gamble LD, et al. *Oncogene* (2012) PMID: 21725357
134. Konecny GE, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21278246
135. Katsumi Y, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011) PMID: 21871868
136. Cen L, et al. *Neuro-oncology* (2012) PMID: 22711607
137. Logan JE, et al. *Anticancer Res.* (2013) PMID: 23898052
138. Shapiro et al., 2013; ASCO Abstract 2500
139. Flaherty KT, et al. *Clin. Cancer Res.* (2012) PMID: 22090362
140. Dickson MA, et al. *J. Clin. Oncol.* (2013) PMID: 23569312
141. *Nature* (2014) PMID: 25079552
142. *Nature* (2012) PMID: 22960745
143. Duxtader EE, et al. *Hum. Pathol.* (2012) PMID: 21840041
144. Gazzeri S, et al. *Oncogene* (1998) PMID: 9484839
145. Kratzke RA, et al. *Cancer Res.* (1996) PMID: 8758904

HOMER ТЕСТА

146. Lee JU, et al. Tuberc Respir Dis (Seoul) (2012) pmid: 23101020
147. Cortot AB, et al. Clin Lung Cancer (2014) pmid: 24169260
148. Mounawar M, et al. Cancer Res. (2007) pmid: 17575133
149. Zhao Y, et al. Clin Lung Cancer (2011) pmid: 21889114
150. Kawabuchi B, et al. Int. J. Cancer (1999) pmid: 9988232
151. Xing XB, et al. PLoS ONE (2013) pmid: 23805242
152. Lou-Qian Z, et al. PLoS ONE (2013) pmid: 23372805
153. Quelle DE, et al. Cell (1995) pmid: 8521522
154. Mutat. Res. (2005) pmid: 15878778
155. Oncogene (1999) pmid: 10498883
156. Sherr CJ, et al. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. (2005) pmid: 16869746
157. Ozenne P, et al. Int. J. Cancer (2010) pmid: 20549699
158. Ruas M, et al. Oncogene (1999) pmid: 10498896
159. Jones R, et al. Cancer Res. (2007) pmid: 17909018
160. Haferkamp S, et al. Aging Cell (2008) pmid: 18843795
161. Huot TJ, et al. Mol. Cell. Biol. (2002) pmid: 12417717
162. Rizos H, et al. J. Biol. Chem. (2001) pmid: 11518711
163. Gombart AF, et al. Leukemia (1997) pmid: 9324288
164. Yang R, et al. Cancer Res. (1995) pmid: 7780957
165. Parry D, et al. Mol. Cell. Biol. (1996) pmid: 8668202
166. Greenblatt MS, et al. Oncogene (2003) pmid: 12606942
167. Yarbrough WG, et al. J. Natl. Cancer Inst. (1999) pmid: 10491434
168. Poi MJ, et al. Mol. Carcinog. (2001) pmid: 11255261
169. Byeon IJ, et al. Mol. Cell (1998) pmid: 9660926
170. Kannengiesser C, et al. Hum. Mutat. (2009) pmid: 19260062
171. Lal G, et al. Genes Chromosomes Cancer (2000) pmid: 10719365
172. Koh J, et al. Nature (1995) pmid: 7777061
173. McKenzie HA, et al. Hum. Mutat. (2010) pmid: 20340136
174. Miller PJ, et al. Hum. Mutat. (2011) pmid: 21462282
175. Kutscher CL, et al. Physiol. Behav. (1977) pmid: 905385
176. Scaini MC, et al. Hum. Mutat. (2014) pmid: 24659262
177. Jenkins NC, et al. J. Invest. Dermatol. (2013) pmid: 23190892
178. Walker GJ, et al. Int. J. Cancer (1999) pmid: 10389768
179. Rutter JL, et al. Oncogene (2003) pmid: 12853981
180. Itahana K, et al. Cancer Cell (2008) pmid: 18538737
181. Zhang Y, et al. Mol. Cell (1999) pmid: 10360174
182. Zhang Y, et al. Cell (1998) pmid: 9529249
183. Jafri M, et al. Cancer Discov (2015) pmid: 25873077
184. Whelan AJ, et al. N Engl J Med (1995) pmid: 7666917
185. Adv Exp Med Biol (2010) pmid: 20687502
186. Hogg D, et al. J Cutan Med Surg (1998) pmid: 9479083
187. De Unamuno B, et al. Melanoma Res (2018) pmid: 29543703
188. Soura E, et al. J Am Acad Dermatol (2016) pmid: 26892650
189. Huerta C, et al. Acta Derm Venereol (2018) pmid: 29405243
190. Kaufman DK, et al. Neurology (1993) pmid: 8414022
191. Bahau M, et al. Cancer Res (1998) pmid: 9622062
192. Chan AK, et al. Clin Neuropathol () pmid: 28699883
193. Ohe et al., 2015; ASCO Abstract 8061
194. Gandhi et al., 2015; ASCO Abstract 8019
195. Seto T, et al. Lancet Oncol. (2013) pmid: 23639470
196. Gadgeel SM, et al. Lancet Oncol. (2014) pmid: 25153538
197. Ou SH, et al. J. Clin. Oncol. (2016) pmid: 26598747
198. Camidge DR, et al. J Thorac Oncol (2019) pmid: 30902613
199. Hida T, et al. Lancet (2017) pmid: 28501140
200. Nakagawa K, et al. Lung Cancer (2020) pmid: 31812890
201. Shaw AT, et al. Lancet Oncol. (2016) pmid: 26708155
202. Novello S, et al. Ann. Oncol. (2018) pmid: 29668860
203. Tamura T, et al. J. Clin. Oncol. (2017) pmid: 28296581
204. Gainor JF, et al. J Thorac Oncol (2015) pmid: 25526238
205. Ajimizu H, et al. Med. Oncol. (2015) pmid: 25556163
206. Ou SH, et al. Oncologist (2015) pmid: 25568147
207. Klempler SJ, et al. Chin Clin Oncol (2015) pmid: 26112806
208. Dempke WC, et al. Anticancer Res. (2015) pmid: 26504000
209. Lin JJ, et al. J Thorac Oncol (2019) pmid: 30529198
210. Kim et al., 2018; ASCO Abstract 9009
211. Kim et al., 2016; ASCO Abstract 9007
212. Camidge et al., 2016; World Conference on Lung Cancer P3.02a-013
213. Zhang S, et al. Clin. Cancer Res. (2016) pmid: 27780853
214. Siaw JT, et al. Oncotarget (2016) pmid: 27049722
215. Kim DW, et al. J. Clin. Oncol. (2017) pmid: 28475456
216. Camidge DR, et al. N. Engl. J. Med. (2018) pmid: 30280657
217. Camidge et al., 2019; ESMO Asia Abstract LBA1
218. Huber RM, et al. J Thorac Oncol (2019) pmid: 31756496
219. Lin JJ, et al. J Thorac Oncol (2018) pmid: 29935304
220. Filip et al., 2015; ASCO Abstract 8060
221. Filip et al., 2015; ELCC Abstract 141PD
222. Scagliotti et al., 2016; ESMO Abstract LBA42_PR
223. Soria JC, et al. Lancet (2017) pmid: 28126333
224. Crino L, et al. J. Clin. Oncol. (2016) pmid: 27432917
225. Shaw AT, et al. N. Engl. J. Med. (2014) pmid: 24670165
226. Georger et al., 2015; ASCO Abstract 10005
227. Lim SM, et al. J. Clin. Oncol. (2017) pmid: 28520527
228. Nishio M, et al. J Thorac Oncol (2020) pmid: 31778798
229. Shaw AT, et al. Lancet Oncol (2017) pmid: 28602779
230. Wu et al., 2018; WCLC Abstract P1.01-97
231. Kodityal S, et al. Lung Cancer (2016) pmid: 26775591
232. Katayama R, et al. Clin. Cancer Res. (2014) pmid: 25228534
233. Ou SH, et al. Lung Cancer (2015) pmid: 25736571
234. Lu et al., 2016; ASCO Abstract 9058
235. Shaw AT, et al. N. Engl. J. Med. (2013) pmid: 23724913
236. Brugieres et al., 2017; ASH Abstract 2831
237. Gambacorti-Passerini et al., 2017; ASH Abstract 4128
238. Butrynski JE, et al. N. Engl. J. Med. (2010) pmid: 20979472
239. Pérot G, et al. PLoS ONE (2014) pmid: 24475247
240. Mossé YP, et al. J Clin Oncol (2017) pmid: 28787259
241. Gambacorti-Passerini C, et al. Am. J. Hematol. (2018) pmid: 29352732
242. Wu YL, et al. J Thorac Oncol (2018) pmid: 29966800
243. Shaw et al., 2016; ASCO Abstract 9066
244. Yang CY, et al. Oncologist (2020) pmid: 32386255
245. Solomon BJ, et al. J. Clin. Oncol. (2016) pmid: 27022118
246. Costa DB, et al. J. Clin. Oncol. (2015) pmid: 25624436
247. Johung KL, et al. J. Clin. Oncol. (2016) pmid: 26438117
248. Moro-Sibilot D, et al. Ann. Oncol. (2019) pmid: 31584608
249. Goto et al., 2016; ASCO Abstract 9022
250. Shaw AT, et al. N. Engl. J. Med. (2014) pmid: 25264305
251. Mazières J, et al. J. Clin. Oncol. (2015) pmid: 25667280
252. Scheffler M, et al. Oncotarget (2015) pmid: 25868855
253. Vaishnavi A, et al. Nat. Med. (2013) pmid: 24162815
254. Drilon et al., 2016; ASCO Abstract 108
255. Vassal et al., 2015; ASCO Abstract 2595
256. Camidge et al., 2014; ASCO Abstract 8001
257. Li et al., 2015; ASCO Abstract 8090
258. Schrock AB, et al. J Thorac Oncol (2016) pmid: 27343443
259. Jorge SE, et al. Lung Cancer (2015) pmid: 26791794
260. Paik PK, et al. Cancer Discov (2015) pmid: 25971939
261. Mahjoubi L, et al. Invest New Drugs (2016) pmid: 26892698
262. Benderra MA, et al. J Thorac Oncol (2016) pmid: 26845121
263. Waqar SN, et al. J Thorac Oncol (2015) pmid: 25898962
264. Mendenhall MA, et al. J Thorac Oncol (2015) pmid: 25898965
265. Jenkins RW, et al. Clin Lung Cancer (2015) pmid: 26759807
266. Awad MM, et al. J. Clin. Oncol. (2016) pmid: 26729443
267. Schwab R, et al. Lung Cancer (2014) pmid: 24192513
268. Zhang Y, et al. J Thorac Oncol (2016) pmid: 26724472
269. Ou SH, et al. J Thorac Oncol (2011) pmid: 21623265
270. Le X, et al. Clin Lung Cancer (2015) pmid: 25922291
271. Robinson et al., 2019; ASCO Abstract 10009
272. Desai et al., 2018; ASCO Abstract 10536
273. Ambati et al., 2018; doi/full/10.1200/PO.18.00095
274. Demetri et al., 2018; ESMO Abstract LBA17
275. Siena et al., 2019; ASCO Abstract 3017
276. Doebele et al., 2019; ASCO Abstract 9070
277. Doebele et al., 2018; WCLC Abstract OA02.01
278. Smith KM, et al. Mol. Cancer Ther. (2018) pmid: 29237803
279. Desai et al., 2020; ASCO Abstract 107
280. Solomon BJ, et al. Lancet Oncol. (2018) pmid: 30413378
281. Shaw AT, et al. N Engl J Med (2020) pmid: 33207094
282. Yuan C, et al. Am J Case Rep (2017) pmid: 28713152
283. Parker BM, et al. J Oncol Pharm Pract (2018) pmid: 29925295
284. Zou HY, et al. Cancer Cell (2015) pmid: 26144315
285. Childress MA, et al. Mol. Cancer Res. (2018) pmid: 30002191
286. Yoda S, et al. Cancer Discov (2018) pmid: 29650534
287. Gainor JF, et al. Cancer Discov (2016) pmid: 27432227
288. Bauer et al., 2018; WCLC Abstract MA08.05
289. Bauer et al., 2020; AACR Abstract CT025
290. Smith et al., 2020; ISPOR Europe Abstract PCN6
291. Shaw AT, et al. J. Clin. Oncol. (2019) pmid: 30892989
292. Dagogo-Jack I, et al. JCO Precis Oncol (2018) pmid: 29376144
293. Ou SI, et al. Lung Cancer (2017) pmid: 28285684
294. Ou et al., 2020; ESMO Abstract 1302P
295. Shaw et al., 2018; ASCO Abstract 9008