

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.

ПАЦИЕНТ

ЗАБОЛЕВАНИЕ: аденокарцинома неизвестной первичной локализации
ИМЯ:
ДАТА РОЖДЕНИЯ: 1975 год
ПОЛ: Женский
НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: не указан

ВРАЧ

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

Геномные сигнатуры

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)
Мутационная нагрузка опухоли — 4 мут/Мб

Генные мутации

Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.

KRAS — G12D
CDKN2A/B — потеря
MTAP — потеря
TP53 — R273C

ОБРАЗЕЦ

ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: брюшина
НОМЕР ОБРАЗЦА:
ТИП ОБРАЗЦА: блок
ДАТА ВЗЯТИЯ: 25 июля 2019 года
ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН: 8 июля 2020 года

0 препаратов одобрены в ЕС
0 препаратов с отсутствием ответа

10 клинических исследований

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)

Мутационная нагрузка опухоли — 4 мут/Мб

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

KRAS — G12D

10 исследований, см. стр. 8

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

Нет

ТЕРАПИЯ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ
В ЕС (ДЛЯ ДРУГИХ
ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)

Нет

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.

CDKN2A/B — потеря Стр. 5

MTAP — потеря Стр. 5

TP53 — R273C 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.

Номер теста

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА
БИОМАРКЕРОВ****Биомаркер**
Микросателлитный статусКатегория
Стабильный (MS-Stable)**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основании клинических данных вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1 [1–3], включая зарегистрированные препараты ниволумаб и пембролизумаб [4], значительно ниже для опухолей с микросателлитной стабильностью (MSS), чем для опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Согласно результатам ретроспективного анализа 361 пациента с солидными опухолями, получавшего пембролизумаб, у 3% пациентов были опухоли MSI-H, и среди них частота объективных ответов (ЧОО) была значительно выше, чем среди пациентов без MSI-H (70% и 12%, соответственно, $p=0,001$) [5].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H) с высокой частотой наблюдается при злокачественных опухолях эндометрия (16-33%) [6-13], колоректальном раке (10-15%) [3, 14-17] и злокачественных опухолях желудка (12-35%) [18-21], а также с более низкой частотой при многих других типах опухолей, включая карциномы пищевода [22], тонкой кишки [23-27], печени и желчевыводящей системы [28-34], предстательной железы [35-37] и мочевыводящих путей [38-40]. В одном исследовании статус MSI-H был ассоциирован с положительным прогностическим эффектом у пациентов с раком желудка, которым проводилась только операция, и с негативным предиктивным эффектом у пациентов, получавших химиотерапию [41]. Данные касательно роли MSI-H в отношении прогноза и выживаемости при раке эндометрия противоречивы [6,9-10,12,42-44]. Тем не менее, в исследованиях, где отдельно анализировали ранние стадии рака эндометрия, сообщалось о корреляции между MSI-H и снижением выживаемости [8,11,13,43], что позволяет предположить, что статус MSI-H является предиктором неблагоприятного прогноза в данной подгруппе опухолей эндометрия.

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 [16]. 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 [16,45-46]. Данный образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS), что эквивалентно клиническому определению опухоли MSS, то есть опухоли с отсутствием мутаций в изученных микросателлитных локусах [14,47-48]. Статус MSS указывает на сохранный механизм репарации неспаренных оснований и в типичных случаях коррелирует с неизменной экспрессией всех белков семейства MMR [15-16,46,48].

Биомаркер
Мутационная нагрузка опухолиКатегория
4 мут/Мб**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основе клинических данных, повышенная ТМВ при солидных опухолях может быть ассоциирована с более высокой чувствительностью к препаратам иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1 [49-51] и PD-1 [49-52]. В многочисленных исследованиях разных типов опухолей более высокая ТМВ была ассоциирована с повышением ЧОО и ОВ при применении ингибиторов иммунных контрольных точек [49-52]. Более высокая ТМВ была значительно ассоциирована с улучшением ОВ при применении ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с 9 типами распространенных опухолей [49]. Результаты анализов различных типов солидных опухолей указывают, что у пациентов с более высокой ТМВ (определенной как $\geq 16-20$

Номер теста

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА
БИОМАРКЕРОВ**

мут/Мб) достигалась более выраженная клиническая польза монотерапии антителами к PD-1 или PD-L1, чем у пациентов с более высокой TMB, получавших химиотерапию [53], или у пациентов с более низкой TMB, получавших антитела к PD-1 или PD-L1 [50]. Тем не менее, в исследовании KEYNOTE 158 монотерапии пембролизумабом у пациентов с солидными опухолями отмечалось значительное улучшение ЧОО у пациентов с TMB ≥ 10 мут/Мб (по данным этого и других аналитических методов) по сравнению с пациентами с TMB < 10 мут/Мб в крупной когорте, включавшей многочисленные типы опухолей; такие же находки наблюдались в исследованиях KEYNOTE 028 и 012 [52]. В совокупности результаты этих исследований указывают, что пациенты с TMB ≥ 10 мут/Мб могут получить клиническую пользу от ингибиторов PD-1 или PD-L1.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Карциномы, для которых сообщалась наиболее высокая частота повышенной TMB, включают колоректальный рак (8-25%) [17,54], рак эндометрия (7-24%) [55], рак желудка кишечного типа (20%) [56] и немелкоклеточный рак легкого (8-13%) [57-58]. У пациентов с HMPЛ повышенная TMB ассоциирована с более высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом [59], а также со снижением частоты известных драйверных мутаций генов EGFR, ALK, ROS1 или MET (1% образцов с высокой TMB в каждом случае), но не BRAF (10,3%) или KRAS (9,4%) [57]. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии связи между курением и повышенной TMB при HMPЛ [59-60], в нескольких других крупных исследованиях была найдена крепкая связь [61-64]. При KPP повышенная TMB ассоциирована с более высокой частотой драйверных мутаций BRAF V600E [17,54], а также с микросателлитной нестабильностью (MSI) [54], что, в свою очередь, коррелирует с более благоприятным прогнозом [14,65-71]. Хотя повышенная TMB ассоциирована с повышением степени опухоли при эндометриоидном раке эндометрия [55,72-74] и раке мочевого пузыря [75], она также связана с более благоприятным прогнозом у пациентов с этими типами опухолей [55].

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 [76-77] и сигаретный дым при раке лёгкого [78-79], химиотерапия на основе темозоломида при глиоме [80-81], мутации в корректирующих доменах ДНК-полимераз, кодируемых генами POLE и POLD1 [17,55,82-84], а также микросателлитная нестабильность (MSI) [17,55,84]. Уровень TMB в данном образце ассоциирован с более низкой частотой клинической пользы ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 по сравнению с пациентами, в опухолях которых уровни TMB выше, по данным нескольких исследований различных типов солидных злокачественных опухолей [50-51].

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Ген

KRAS

Мутация

G12D

Номер транскрипта

Изменение кодирующей последовательности

35G>A

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Согласно данным доклинических исследований, активирующая мутация гена KRAS может указывать на чувствительность к ингибиторам MEK, например, траметинибу и кобиметинибу [85-90]. В то время как в отдельных клинических случаях сообщалось о клинических ответах у пациентов с раком яичника [91-92], мелкоклеточным нейроэндокринным раком шейки матки [93] или раком матки [91] с мутациями KRAS при монотерапии ингибиторами MEK, в многочисленных клинических исследованиях не продемонстрировано повышения частоты ответов у пациентов с опухолями с мутациями KRAS, включая KPP [94-97], рак поджелудочной железы [98-100] и НМРЛ [95,101-102]. В исследовании фазы II траметиниба и упросертиба у пациенток с рецидивирующим раком шейки матки сообщалось об отсутствии ответов среди пациенток с мутациями KRAS (2 из 2 С3) или амплификацией KRAS (1 из 1 С3) [103]. Клинические ответы сообщались при применении комбинированной терапии ингибиторами MEK с ингибиторами PI3K или АКТ у пациенток с раком яичника с мутацией KRAS [104-106] и с эндометриоидной аденокарциномой с мутацией KRAS [107]. Реовирусный препарат Реолизин воздействует на клетки с активированными сигналами RAS [108-110] и в настоящее время изучается в клинических исследованиях у пациентов с некоторыми видами опухолей. Для препарата Реолизин продемонстрирована смешанная клиническая эффективность, а наиболее высокая частота ответов сообщалась у пациентов с раком головы и шеи [111-119].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Мутации KRAS выявлены в 18% образцов опухолей, проанализированных в базе данных COSMIC, включая 55% образцов опухолей поджелудочной железы, 45% опухолей брюшины, 32% опухолей толстой кишки, 21% опухолей тонкой кишки, 18% опухолей желчевыводящей системы и 15% опухолей легкого (июль 2020 года) [120]. Мутации KRAS выявлялись в 32–54% случаев колоректального рака, а конкретно мутации G12C, G12V и G13D сообщались в 7–11%, 26–32% и 16–24% случаев, соответственно [121-126]. Кроме того, активация KRAS отмечается более чем при 80% случаев аденокарциномы поджелудочной железы, и большинство мутаций располагается в кодоне 12 [127-130]. Мутации KRAS, особенно G12D, ассоциированы с уменьшением медианы выживаемости пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [128]. Мутация KRAS при аденокарциноме легкого коррелирует с прогрессированием заболевания, более слабой дифференцировкой опухоли и её агрессивным поведением [131-133]. Тем не менее, прогностическая ценность мутации KRAS при аденокарциноме легкого может быть различной в разных этнических группах и может зависеть от конкретного аллельного варианта [134].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген KRAS кодирует белок, относящийся к небольшим ГТФамам семейства RAS. Активирующие мутации генов RAS могут приводить к неконтролируемой пролиферации клеток и формированию опухоли [86,135]. Мутации KRAS, охватывающие аминокислоты G12, G13, Q22, P34, A59, Q61, A146, а также мутации G10_A11insG, G10_A11insAG (называемая также G10_A11dup и G12_G13insAG), A18D, L19F, D33E, G60_A66dup/E62_A66dup и K117N охарактеризованы как активирующие и онкогенные [86,136-157].

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Ген
CDKN2A/BМутация
потеря

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Доклинические данные позволяют предположить, что опухоли с инактивацией p16INK4a могут быть чувствительны к ингибиторам CDK4/6, включая абемациклиб, рибоциклиб и палбоциклиб [158-161]. Хотя в исследованиях отдельных клинических случаев сообщалось, что пациентки с раком молочной железы или лейомиосаркомой матки с утратой CDKN2A отвечали на терапию палбоциклибом [162-163], во многих других клинических исследованиях не выявлено значительной корреляции между потерей или инактивацией p16INK4a и терапевтической пользой этих препаратов [164-170]; 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 MDM2 [171-172], клиническая значимость p14ARF в качестве предиктивного биомаркера не ясна.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

В базах данных TCGA предполагаемая одновременная гомозиготная делеция CDKN2A и CDKN2B отмечалась при нескольких типах опухолей, чаще всего при плоскоклеточном раке пищевода (63%), мультиформной глиобластоме (56%), мезотелиоме (45%), раке мочевого пузыря (32%), меланоме (31%) и ПКРГШ (31%) (сBioPortal, март 2020 года) [173-174]. Потеря экспрессии p16INK4a сообщалась в 67-80% образцов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [175-176] и 59% образцов НМРЛ [177]. Инактивация CDKN2A и/или CDKN2B и потеря экспрессии белков p16INK4a и/или p15INK4b коррелирует с неблагоприятным прогнозом у пациентов с несколькими типами опухолей, включая протоковую аденокарциному поджелудочной железы, рак желудка и рак легкого [175,178-184].

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 p15INK4b [185-186]. 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 [187-188]. Функции p14ARF, связанные с супрессией опухоли, включают стабилизацию и активацию p53, за счёт механизма ингибирования MDM2 [189-190]. Эта мутация должна привести к инактивации p16INK4a [191-212]. Эта мутация должна привести к инактивации p14ARF [195,212-215]. Мутация CDKN2B должна привести к инактивации p15INK4b [216].

Ген
MTAPМутация
потеря

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Доклинические и ограниченные клинические доказательства указывают, что инактивация MTAP приводит к специфической метаболической уязвимости. Инактивация MTAP может приводить к чувствительности к ингибиторам MAT2A [217]. В исследовании фазы I ингибитора MAT2A препарата AG-270 сообщалось об 1 ЧО и 2 СЗ продолжительностью более 6 месяцев у пациентов с распространенными солидными опухолями с потерей гена MTAP [218]. Хотя доклинические данные указывали, что потеря MTAP сенсibiliзирует клетки к ингибированию PRMT5 [217,219-220], потеря MTAP может не быть биомаркером ответа на ранее разработанные низкомолекулярные не конкурирующие с SAM ингибиторы PRMT5 [221]; двойное ингибирование PRMT1 и PRMT5 может быть более эффективным [222-224]. На доклинических моделях злокачественных опухолей инактивация MTAP приводила к повышению чувствительности к ингибиторам синтеза пуринов или пуриновым аналогам, особенно при добавлении экзогенной МТА, конвертирующейся в аденин в

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

нормальных клетках, предоставляя конкурентное вещество в отношении пуриновых ядов, которых не хватает в клетках с дефицитом МТАР [225-235]. В исследовании фазы II L-аланозина, ингибитора синтеза аденина, в качестве монотерапии у 65 пациентов со злокачественными опухолями с дефицитом МТАР сообщалось об отсутствии ответов и о стабилизации заболевания у 23,6% (13 из 55) пациентов [236].

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

Потеря / гомозиготная делеция МТАР, как и потеря экспрессии, отмечаются при широком спектре солидных и гематологических злокачественных опухолей [237-238]; эти явления коррелируют с неблагоприятным прогнозом при ряде опухолей, включая гепатоцеллюлярный рак [239], стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта [240], мантийноклеточную лимфому [241], меланому [242-243], карциному желудка [244], миксофибросаркому [245], носоглоточную карциному [246], карциному яичника [237] и немелкоклеточный рак лёгкого [247]. Потеря МТАР не обладала прогностической значимостью при педиатрическом В-клеточном остром лимфолейкозе [248] или при астроцитоме [249]. Тем не менее, избыточная экспрессия МТАР также выявлялась в образцах колоректального рака (КРР) [250], а ретенция МТАР считается важной для роста рака предстательной железы в связи с постоянным источником SAM [251]. Герминальные однонуклеотидные полиморфизмы МТАР коррелируют с развитием меланомы кожи [252-253], рака пищевода [254-255], остеосаркомы [256] и КРР [257].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Ген МТАР кодирует S-метил-5'-тиоаденозин (МТА) фосфорилазу, опухолевый супрессор, участвующий в метаболизме полиамина и синтезе метионина, хотя его ферментативная функция менее значима по сравнению с активностью в отношении супрессии опухолей [258-259]. Пониженная экспрессия МТАР приводит к накоплению МТА в опухолевых клетках и их микросреде [239,260-261], приводя к уменьшению внутриклеточного метилирования аргинина [217,219,262] и нарушению передачи клеточных сигналов [261,263]. Ген МТАР расположен в участке 9p21, рядом с CDKN2A и CDKN2B, совместная делеция с которыми часто происходит при различных злокачественных опухолях. Другие мутации МТАР являются редкими и не описаны достаточно подробно.

Ген

TP53

Мутация

R273C

Номер транскрипта

NM_000546

Изменение кодирующей последовательности

817C>T

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

Отсутствует зарегистрированная терапия, воздействующая на мутации или утрату TP53. Тем не менее, опухоли с мутациями TP53 с потерей функции могут быть чувствительны к ингибитору WEE1 адавосертибу [264-267] или к терапии, направленной на ген p53, и таким иммунотерапевтическим средствам, как SGT-53 [268-272] и ALT-801 [273]. В исследовании фазы I адавосертиб в комбинации с гемцитабином, цисплатином или карбоплатином привел к частичным ответам у 9,7% (17 из 176) и стабилизации заболевания у 53,4% (94 из 176) пациентов с солидными опухолями; частота ответов составила 21,1% (4 из 19) среди пациентов с мутациями TP53 и 12,1% (4 из 33) среди пациентов с TP53 «дикого типа» [274]. В исследовании фазы II адавосертиба в комбинации с химиотерапией (гемцитабином, карбоплатином, паклитакселом или доксорубицином) ЧОО составила 31,9% (30 из 94, включая 3 полных ответа), а частота контроля заболевания составила 73,4% (69 из 94) у пациенток с раком яичника, фаллопиевых труб или брюшины с мутациями TP53, рефрактерным к препаратам платины [275]. В менее крупном исследовании фазы II адавосертиба в комбинации с карбоплатином была достигнута ЧОО 42,9% (9 из 21, 1 полный ответ) и ЧКЗ 76,2% (16/21) у пациенток с раком яичника с мутациями TP53, рефрактерным к препаратам платины [276]. Комбинация адавосертиба с паклитакселом и карбоплатином у пациенток с раком яичника с мутациями TP53 также значительно улучшала выживаемость без прогрессирования по сравнению с паклитакселом и карбоплатином [104]. В исследовании фазы II VIKTORY у пациентов с метастатическим и/или рецидивирующим раком желудка с мутациями TP53 ЧОО составила 24,0%

Номер теста

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

(6 из 25) при применении адавосертиба в комбинации с паклитакселом [277]. В исследовании фазы I неoadъювантной терапии адавосертибом в комбинации с цисплатином и доцетакселом у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ) частота ответов среди пациентов с мутациями TP53 составила 71,4% (5 из 7) [278]. В клиническом исследовании фазы Ib препарата SGT-53 в комбинации с доцетакселом у пациентов с солидными опухолями клиническая польза отмечалась у 75,0% подлежащих оценке пациентов (9 из 12), включая 2 подтвержденных и 1 неподтвержденный частичный ответ и 2 случая стабилизации заболевания со значительным уменьшением объема опухоли [272]. Кроме того, комбинация ингибитора CHK1 и иринотекана уменьшала рост опухоли и приводила к пролонгации выживаемости на модели ксенотрансплантата рака молочной железы у мышей с мутацией TP53, но не с TP53 «дикого типа» [279]. Миссенс-мутации, приводящие к инактивации TP53, могут также указывать на чувствительность к терапии, реактивирующей мутантный p53, например, к препарату APR-246 [280-282]. В исследовании фазы Ib у пациенток с p53-позитивным серозным раком яичника высокой степени злокачественности препарат APR-246 в комбинации с карбоплатином и пегилированным липосомальным доксорубицином приводил к частоте ответов 52% (11 из 21) и частоте контроля заболевания 100% [283]. Обработка клеток хронического лимфолейкоза с биаллельной инактивацией TP53 ингибитором ATR приводила к снижению жизнеспособности клеток, повреждениям ДНК и уменьшению роста ксенотрансплантата в доклинических исследованиях [284-285]; тем не менее, ингибиторы ATR в качестве монотерапии оказывали слабое влияние на модели солидных опухолей в других доклинических исследованиях [286-287]. Таким образом, не ясно, может ли инактивация TP53 быть предиктором чувствительности к ингибированию ATR.

ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ

При анализе 12 типов опухолей в базах данных TCGA TP53 был наиболее часто мутирующим геном; мутации TP53 отмечались в 42% из более чем 3000 опухолей; в этом исследовании мутации TP53 чаще всего встречались при серозной карциноме яичника (95%), плоскоклеточном раке легкого (79%), плоскоклеточном раке головы и шеи (70%), аденокарциноме толстой кишки (59%), аденокарциноме легкого (52%) и уротелиальном раке мочевого пузыря (50%) [288]. В то время как прогностическая значимость мутаций или экспрессии TP53 варьирует в зависимости от типа опухоли, в исследованиях была продемонстрирована связь с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы [289-291], раке эндометрия [292-293], ПКРГШ [294-296] или уротелиальном раке [297-298]. В одном исследовании у 55 пациентов с аденокарциномой легкого мутации TP53 коррелировали с такими иммунологическими характеристиками, как экспрессия PD-L1, мутационная нагрузка опухоли и презентация неоантигена; вероятно, из-за этой связи мутации TP53 коррелировали с улучшенными клиническими исходами терапии ингибиторами PD-1 пембролизумабом и ниволумабом в этом исследовании [299]. Мутация TP53 не была систематически подтверждена как значимый независимый прогностический маркер при колоректальном раке [300].

КРАТКИЙ ОБЗОР

Потеря активности опухолевого супрессора p53, кодируемого геном TP53, часто отмечается при агрессивных распространенных злокачественных опухолях [301]. Любая мутация, которая приводит к разрушению либо частичной или полной потере региона, кодирующего ДНК-связывающий домен TP53 (DBD, аминокислоты 100-292) или домен тетрамеризации (аминокислоты 325-356), как в данном случае, как считается, нарушает регуляцию перекрестной активации p53-зависимых генов и является предиктором дальнейшего онкогенеза [302-306]. Вариант TP53, наблюдаемый в данном случае, описан в базе данных ClinVar как патогенная герминальная мутация (по мнению экспертной панели или многочисленных сторон, направивших данные, без конфликта мнений), ассоциирована с синдромом Ли-Фраумени (ClinVar, март 2020 года) [307]. Чтобы определить, является ли мутация у данного пациента соматической или герминальной, потребуется дополнительное тестирование на герминальные мутации. Герминальные мутации гена TP53 связаны с очень редким заболеванием — синдромом Ли-Фраумени, а также с ранним развитием различных злокачественных опухолей [308-310], включая саркомы [311-312]. Расчетный показатель распространенности герминальных мутаций TP53 в общей популяции варьирует от 1:5000 [313] до 1:20000 [312]. Что касается патогенных мутаций TP53, выявленных при секвенировании опухоли, частота герминальных мутаций составляла 1% в общей популяции и 6% в опухолях, возникших в возрасте младше 30 лет [314]. В соответствующем клиническом случае рекомендуется тестирование на герминальные мутации гена TP53.

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ГЕН

KRAS
ОБОСНОВАНИЕ

МУТАЦИЯ

G12D

Активация или амплификация KRAS может быть предиктором чувствительности к ингибиторам компонентов сигнального пути MAPK, включая ингибиторы MEK.

NCT03637491

Исследование авелумаба, биниметиниба и талазопариба у пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями с мутациями RAS

(A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors)

СТРАНЫ: Брюссель (Бельгия), Гент (Бельгия), Пенсильвания (США), Индиана (США), Сингапур (Сингапур), Арканзас (США), Колорадо (США), Юта (США), Техас (США)

ФАЗА II
МИШЕНИ

MEK, PARP, PD-L1

NCT03745989

Исследование препарата МК-8353 + селуметиниба при распространенных / метастатических солидных опухолях (МК-8353-014)

(Study of MK-8353 + Selumetinib in Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-8353-014))

СТРАНЫ: Беллинцона (Швейцария), Торонто (Канада), Ванкувер (Канада), Флорида (США), Техас (США)

ФАЗА I
МИШЕНИ

ERK1, ERK2, MEK

NCT03989115

Повышение дозы и расширение объема применения препарата RMC-4630 и кобиметиниба при рецидивирующих / рефрактерных солидных опухолях

(Dose-Escalation and Dose-Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors)

СТРАНЫ: Массачусетс (США), Пенсильвания (США), Мэриленд (США), Мичиган (США), Вирджиния (США), Висконсин (США), Огайо (США), Северная Каролина (США), Теннесси (США), Орегон (США)

ФАЗА I/II
МИШЕНИ

SHP2, MEK

NCT02079740

Траметиниб и навитоклакс для лечения пациентов с распространенными или метастатическими солидными злокачественными опухолями

(Trametinib and Navitoclax in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors)

СТРАНЫ: Массачусетс (США)

ФАЗА I/II
МИШЕНИ

 BCL2, BCL-XL,
BCL-W, MEK

NCT03905148

Исследование безопасности и фармакокинетики препаратов BGB-283 и PD-0325901 у пациентов с распространенными или рефрактерными солидными опухолями

(Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-283 and PD-0325901 in Patients With Advanced or Refractory Solid Tumors)

СТРАНЫ: Недлендс (Австралия), Мельбурн (Австралия), Блэктаун (Австралия), Рэндвик (Австралия)

ФАЗА I/II
МИШЕНИ

RAF, EGFR, MEK

NCT02070549

Траметиниб для пациентов с распространенными злокачественными опухолями и с нарушением функции печени или без него

(Trametinib in Treating Patients With Advanced Cancer With or Without Hepatic Dysfunction)

СТРАНЫ: Торонто (Канада), Флорида (США), Техас (США)

ФАЗА I
МИШЕНИ

MEK

Номер теста

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

NCST03284502	ФАЗА I
Кобиметиниб и препарат HM95573 у пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями (Cobimetinib and HM95573 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors)	МИШЕНИ MEK, RAF
СТРАНЫ: Сеул (Республика Корея)	
NCST03833427	ФАЗА I
Исследование селуметиниба (МК-5618) в комбинации с пембролизумабом (МК-3475) у пациентов с распространенными / метастатическими солидными опухолями (МК-5618-001) (Study of Selumetinib (MK-5618) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-5618-001))	МИШЕНИ PD-1, MEK
СТРАНЫ: Квебек (Канада), Торонто (Канада), Нью-Джерси (США), Мичиган (США), Техас (США), Калифорния (США)	
NCST03162627	ФАЗА I
Селуметиниб и олапариб при солидных опухолях (Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors)	МИШЕНИ MEK, PARP
СТРАНЫ: Техас (США)	
NCST03065387	ФАЗА I
Исследование ингибитора пан-ERBB нератиниба в комбинации с эверолимусом, палбоциклибом или траметинибом у пациентов с распространенными злокачественными опухолями с мутацией / амплификацией EGFR, мутацией / амплификацией HER2 или мутацией HER3/4 (Study of the Pan-ERBB Inhibitor Neratinib Given in Combination With Everolimus, Palbociclib or Trametinib in Advanced Cancer Subjects With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification or HER3/4 Mutation)	МИШЕНИ mTOR, EGFR, ERBB2, ERBB4, CDK4, CDK6, MEK
СТРАНЫ: Техас (США)	

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

 Варианты, значимость которых
 неизвестна

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

EPHB1
I55V

IRS2
G652S

MST1R
R535G

MYCL1
P18R

PMS2
H479Q

RBM10
G394A

RPTOR
E977Q

TBX3
Q568P

WT1
A320S

SAMPLE

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

<i>ABL1</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1</i> (<i>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</i> (<i>EMSY</i>)	<i>C17orf39</i> (<i>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>CDC73</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>ERRFI1</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</i> (<i>MLL</i>)	<i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>)	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1</i> (<i>MEK1</i>)	<i>MAP2K2</i> (<i>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</i> (<i>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</i> (<i>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</i> (<i>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>TPRSS2</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)

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

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

O FOUNDATIONONE CDx

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

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

ПРЕДПОЛАГАЕМОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

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

ПРИНЦИПЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

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

ОТЧЁТ

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

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

Диагностическая значимость

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

Указания на мутации с оговоркой (сомнительные и субклональные)

Если мутация обозначена как «амплификация — 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 мутаций и препаратов

Геномные сигнатуры и генные мутации

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

Клинические исследования

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

Категории Национальной объединённой онкологической сети (NCCN)

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

Ограничения

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

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

O FoundationOne® CDx

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

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ НЕ УКАЗАН

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

БЕЗ ГАРАНТИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗЫ

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

БЕЗ ГАРАНТИИ ФИНАНСОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ВРАЧА

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

ОТДЕЛЬНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Сокращение	Определение
DCR	Частота контроля заболевания (Disease control rate)
DNMT	ДНК-метилтрансфераза (DNA methyltransferase)
HR	Отношение рисков (Hazard ratio)
ITD	Внутренняя тандемная дупликация (Internal tandem duplication)
MMR	Механизм репарации 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 PDF Service: 2.15.0

Медиана покрытия для экзонов для данного образца составила 1295x

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

Ссылки

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. Zighelboim I, et al. *J. Clin. Oncol.* (2007) PMID: 17513808
7. Hampel H, et al. *Cancer Res.* (2006) PMID: 16885385
8. Stelloo E, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 27006490
9. Kanopiene D, et al. *Medicina (Kaunas)* (2014) PMID: 25458958
10. Black D, et al. *J. Clin. Oncol.* (2006) PMID: 16549821
11. Nout RA, et al. *Gynecol. Oncol.* (2012) PMID: 22609107
12. Steinbakk A, et al. *Cell Oncol (Dordr)* (2011) PMID: 21547578
13. Bilbao C, et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010) PMID: 20005452
14. Guastadisegni C, et al. *Eur. J. Cancer* (2010) PMID: 20627535
15. Pawlik JM, et al. *Dis. Markers* (2004) PMID: 15528785
16. Kocarnik JM, et al. *Gastroenterol Rep (Oxf)* (2015) PMID: 26337942
17. *Nature* (2012) PMID: 22810696
18. Hiyaama T, et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (2004) PMID: 15209621
19. Wu MS, et al. *Cancer Res.* (1998) PMID: 9537253
20. dos Santos NR, et al. *Gastroenterology* (1996) PMID: 8536886
21. Fang WL, et al. *Biomed Res Int* (2013) PMID: 23555086
22. Farris AB, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* (2011) PMID: 21422910
23. Agaram NP, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2010) PMID: 20395525
24. Ruemmele P, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* (2009) PMID: 19252434
25. Planck M, et al. *Cancer* (2003) PMID: 12627520
26. Hibi K, et al. *Jpn. J. Cancer Res.* (1995) PMID: 7775257
27. Muneyuki T, et al. *Dig. Dis. Sci.* (2000) PMID: 11117578
28. Zhang SH, et al. *World J. Gastroenterol.* (2005) PMID: 15918185
29. Chiappini F, et al. *Carcinogenesis* (2004) PMID: 14656944
30. Suto T, et al. *J Surg Oncol* (2001) PMID: 11223838
31. Momoi H, et al. *J. Hepatol.* (2001) PMID: 11580146
32. Liengswangwong U, et al. *Int. J. Cancer* (2003) PMID: 14506736
33. Moy AP, et al. *Virchows Arch.* (2015) PMID: 25680569
34. Yoshida T, et al. *J. Gastroenterol.* (2000) PMID: 11063221
35. Pritchard CC, et al. *Nat Commun* (2014) PMID: 25255306
36. Azzouzi AR, et al. *BJU Int.* (2007) PMID: 17233803
37. Burger M, et al. *J. Mol. Med.* (2006) PMID: 16924473
38. Bai S, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2013) PMID: 23690119
39. Giedl J, et al. *Am. J. Clin. Pathol.* (2014) PMID: 25319978
40. Yamamoto Y, et al. *Clin. Cancer Res.* (2006) PMID: 16675567
41. Smyth et al., 2015; ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract 62
42. Bilbao-Sieyro C, et al. *Oncotarget* (2014) PMID: 25026289
43. Mackay HJ, et al. *Eur. J. Cancer* (2010) PMID: 20304627
44. Arabi H, et al. *Gynecol. Oncol.* (2009) PMID: 19275958
45. You JF, et al. *Br. J. Cancer* (2010) PMID: 21081928
46. Bairwa NK, et al. *Methods Mol. Biol.* (2014) PMID: 24623249
47. Boland CR, et al. *Cancer Res.* (1998) PMID: 9823339
48. Boland CR, et al. *Gastroenterology* (2010) PMID: 20420947
49. Samstein RM, et al. *Nat. Genet.* (2019) PMID: 30643254
50. Goodman AM, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2017) PMID: 28835386
51. Goodman AM, et al. *Cancer Immunol Res* (2019) PMID: 31405947
52. Cristescu R, et al. *Science* (2018) PMID: 30309915
53. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
54. Stadler ZK, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 27022117
55. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. *Nature* (2013) PMID: 23636398
56. Frampton et al., 2016; ASCO Abstract 11558
57. Spigel et al., 2016; ASCO Abstract 9017
58. Jiang et al., 2016; ASCO Abstract e23128
59. Xiao D, et al. *Oncotarget* (2016) PMID: 27009843
60. Shim HS, et al. *J Thorac Oncol* (2015) PMID: 26200269
61. Govindan R, et al. *Cell* (2012) PMID: 22980976
62. Ding L, et al. *Nature* (2008) PMID: 18948947
63. Imielinski M, et al. *Cell* (2012) PMID: 22980975
64. Kim Y, et al. *J. Clin. Oncol.* (2014) PMID: 24323028
65. Samowitz WS, et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2001) PMID: 11535541
66. Elsalem H, et al. *Clin Colorectal Cancer* (2001) PMID: 12445368
67. Brueckl WM, et al. *Anticancer Res.* () PMID: 12820457
68. Guidoboni M, et al. *Am. J. Pathol.* (2001) PMID: 11438476
69. Gryfe R, et al. *N. Engl. J. Med.* (2000) PMID: 10631274
70. Sinicrope FA, et al. *Gastroenterology* (2006) PMID: 16952542
71. Laghi L, et al. *Dig Dis* (2012) PMID: 22722556
72. Mehnert JM, et al. *J. Clin. Invest.* (2016) PMID: 27159395
73. Hussein YR, et al. *Mod. Pathol.* (2015) PMID: 25394778
74. Church DN, et al. *Hum. Mol. Genet.* (2013) PMID: 23528559
75. Cazier JB, et al. *Nat Commun* (2014) PMID: 24777035
76. Pfeifer GP, et al. *Mutat. Res.* (2005) PMID: 15748635
77. Hill VK, et al. *Annu Rev Genomics Hum Genet* (2013) PMID: 23875803
78. Pfeifer GP, et al. *Oncogene* (2002) PMID: 12379884
79. Rizvi NA, et al. *Science* (2015) PMID: 25765070
80. Johnson BE, et al. *Science* (2014) PMID: 24336570
81. Choi S, et al. *Neuro-oncology* (2018) PMID: 29452419
82. Briggs S, et al. *J. Pathol.* (2013) PMID: 23447401
83. Heitzer E, et al. *Curr. Opin. Genet. Dev.* (2014) PMID: 24583393
84. Roberts SA, et al. *Nat. Rev. Cancer* (2014) PMID: 25568919
85. Nakano H, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1984) PMID: 6320174
86. Pylayeva-Gupta Y, et al. *Nat. Rev. Cancer* (2011) PMID: 21993244
87. Yamaguchi T, et al. *Int. J. Oncol.* (2011) PMID: 21523318
88. Watanabe M, et al. *Cancer Sci.* (2013) PMID: 23438367
89. Gilmartin AG, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21245089
90. Yeh JJ, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2009) PMID: 19372556
91. Slosberg ED, et al. *Oncotarget* (2018) PMID: 29765547
92. Han C, et al. *Gynecol Oncol Rep* (2018) PMID: 29946554
93. Lyons YA, et al. *Gynecol Oncol Rep* (2014) PMID: 26075998
94. Infante JR, et al. *Lancet Oncol.* (2012) PMID: 22805291
95. Zimmer L, et al. *Clin. Cancer Res.* (2014) PMID: 24947927
96. Bennouna J, et al. *Invest New Drugs* (2011) PMID: 20127139
97. Weekes CD, et al. *Clin. Cancer Res.* (2013) PMID: 23434733
98. Van Laethem JL, et al. *Target Oncol* (2017) PMID: 27975152
99. Infante JR, et al. *Eur. J. Cancer* (2014) PMID: 24915778
100. Van Cutsem E, et al. *Int. J. Cancer* (2018) PMID: 29756206
101. Blumenschein GR, et al. *Ann. Oncol.* (2015) PMID: 25722381
102. Leijen S, et al. *Clin. Cancer Res.* (2012) PMID: 22767668
103. Liu JF, et al. *Gynecol. Oncol.* (2019) PMID: 31118140
104. Spreafico et al., 2014; ASCO Abstract 5506
105. Juric et al., 2014; ASCO Abstract 9051
106. Banerji et al., 2014; ASCO Abstract e13559
107. Shapiro GI, et al. *Invest New Drugs* (2019) PMID: 31020608
108. Strong JE, et al. *EMBO J.* (1998) PMID: 9628872
109. Coffey MC, et al. *Science* (1998) PMID: 9812900
110. Gong J, et al. *Front Oncol* (2014) PMID: 25019061
111. Forsyth P, et al. *Mol. Ther.* (2008) PMID: 18253152
112. Vidal L, et al. *Clin. Cancer Res.* (2008) PMID: 18981012
113. Gollamudi R, et al. *Invest New Drugs* (2010) PMID: 19572105
114. Harrington KJ, et al. *Clin. Cancer Res.* (2010) PMID: 20484020
115. Comins C, et al. *Clin. Cancer Res.* (2010) PMID: 20926400
116. Lolkema MP, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21106728
117. Galanis E, et al. *Mol. Ther.* (2012) PMID: 22871663
118. Karapanagiotou EM, et al. *Clin. Cancer Res.* (2012) PMID: 22316603
119. Morris DG, et al. *Invest New Drugs* (2013) PMID: 22886613
120. Tate JG, et al. *Nucleic Acids Res.* (2019) PMID: 30371878
121. Lievre A, et al. *Cancer Res.* (2006) PMID: 16618717
122. De Roock W, et al. *Lancet Oncol.* (2011) PMID: 21163703
123. Huang CW, et al. *BMC Cancer* (2013) PMID: 24330663
124. Kosmidou V, et al. *Hum. Mutat.* (2014) PMID: 24352906
125. Maus MK, et al. *Lung Cancer* (2014) PMID: 24331409
126. Peeters M, et al. *J. Clin. Oncol.* (2013) PMID: 23182985
127. Feldmann G, et al. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) PMID: 17520196
128. Rachakonda PS, et al. *PLoS ONE* (2013) PMID: 23565280
129. Hruban RH, et al. *Am. J. Pathol.* (1993) PMID: 8342602
130. Maitra A, et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* (2006) PMID: 16549325
131. Yip PY, et al. *J Thorac Oncol* (2013) PMID: 23392229
132. Rekhman N, et al. *Mod. Pathol.* (2013) PMID: 23619604
133. Scoccianti C, et al. *Eur. Respir. J.* (2012) PMID: 22267755
134. *Curr Opin Oncol* (2014) PMID: 24463346
135. Kahn S, et al. *Anticancer Res.* () PMID: 3310850
136. Akagi K, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) PMID: 17150185
137. Bollag G, et al. *J. Biol. Chem.* (1996) PMID: 8955068
138. Buhrman G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2010) PMID: 20194776
139. *Sci. STKE* (2004) PMID: 15367757
140. Edkins S, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2006) PMID: 16969076
141. Feig LA, et al. *Mol. Cell. Biol.* (1988) PMID: 3043178
142. Gremer L, et al. *Hum. Mutat.* (2011) PMID: 20949621
143. Janakiraman M, et al. *Cancer Res.* (2010) PMID: 20570890
144. Kim E, et al. *Cancer Discov* (2016) PMID: 27147599
145. Lukman S, et al. *PLoS Comput. Biol.* (2010) PMID: 20838576
146. Naguib A, et al. *J Mol Signal* (2011) PMID: 21371307
147. Prior IA, et al. *Cancer Res.* (2012) PMID: 22589270
148. Prive GG, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1992) PMID: 1565661
149. Scheffzek K, et al. *Science* (1997) PMID: 9219684
150. Scholl C, et al. *Cell* (2009) PMID: 19490892
151. Smith G, et al. *Br. J. Cancer* (2010) PMID: 20147967
152. Tyner JW, et al. *Blood* (2009) PMID: 19075190
153. Valencia A, et al. *Biochemistry* (1991) PMID: 2029511
154. White Y, et al. *Nat Commun* (2016) PMID: 26854029
155. Wiest JS, et al. *Oncogene* (1994) PMID: 8058307
156. Angeles AKJ, et al. *Oncol Lett* (2019) PMID: 31289513

Номер теста

ПРИЛОЖЕНИЕ

Ссылки

157. Tong JH, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2014) PMID: 24642870
 158. Konecny GE, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21278246
 159. Katsumi Y, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011) PMID: 21871868
 160. Cen L, et al. *Neuro-oncology* (2012) PMID: 22711607
 161. Logan JE, et al. *Anticancer Res.* (2013) PMID: 23898052
 162. Elvin JA, et al. *Oncologist* (2017) PMID: 28283584
 163. Gao J, et al. *Curr Oncol* (2015) PMID: 26715889
 164. Gopalan et al., 2014; ASCO Abstract 8077
 165. Peguero et al., 2016; ASCO Abstract 2528
 166. Konecny et al., 2016; ASCO Abstract 5557
 167. DeMichele A, et al. *Clin. Cancer Res.* (2015) PMID: 25501126
 168. Finn RS, et al. *Lancet Oncol.* (2015) PMID: 25524798
 169. Infante JR, et al. *Clin. Cancer Res.* (2016) PMID: 27542767
 170. Johnson DB, et al. *Oncologist* (2014) PMID: 24797823
 171. Van Maerken T, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2011) PMID: 21460101
 172. Gamble LD, et al. *Oncogene* (2012) PMID: 21725357
 173. Cerami E, et al. *Cancer Discov* (2012) PMID: 22588877
 174. Gao J, et al. *Sci Signal* (2013) PMID: 23550210
 175. Oshima M, et al. *Ann. Surg.* (2013) PMID: 23470568
 176. Tsiambas E, et al. *J BUON* () PMID: 17600882
 177. Yanagawa N, et al. *Lung Cancer* (2013) PMID: 23254264
 178. Chang DT, et al. *Cancer* (2010) PMID: 20665497
 179. Lee TL, et al. *Clin. Cancer Res.* (2002) PMID: 12060614
 180. Hu SL, et al. *Tumori* () PMID: 21302620
 181. Shi J, et al. *Am J Cancer Res* (2012) PMID: 22206050
 182. Bradly DP, et al. *Diagn. Mol. Pathol.* (2012) PMID: 23111194
 183. Lou-Qian Z, et al. *PLoS ONE* (2013) PMID: 23372805
 184. Tan S, et al. *Exp. Lung Res.* () PMID: 23614702
 185. Quelle DE, et al. *Cell* (1995) PMID: 8521522
 186. *Mutat. Res.* (2005) PMID: 15878778
 187. Gazeri S, et al. *Oncogene* (1998) PMID: 9484839
 188. *Oncogene* (1999) PMID: 10498883
 189. Sherr CJ, et al. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* (2005) PMID: 16869746
 190. Ozenne P, et al. *Int. J. Cancer* (2010) PMID: 20549699
 191. Ruas M, et al. *Oncogene* (1999) PMID: 10498896
 192. Jones R, et al. *Cancer Res.* (2007) PMID: 17909018
 193. Haferkamp S, et al. *Aging Cell* (2008) PMID: 18843795
 194. Huot TJ, et al. *Mol. Cell. Biol.* (2002) PMID: 12417717
 195. Rizos H, et al. *J. Biol. Chem.* (2001) PMID: 11518711
 196. Gombart AF, et al. *Leukemia* (1997) PMID: 9324288
 197. Yang R, et al. *Cancer Res.* (1995) PMID: 7780957
 198. Parry D, et al. *Mol. Cell. Biol.* (1996) PMID: 8668202
 199. Greenblatt MS, et al. *Oncogene* (2003) PMID: 12606942
 200. Yarbrough WG, et al. *J. Natl. Cancer Inst.* (1999) PMID: 10491434
 201. Poi MJ, et al. *Mol. Carcinog.* (2001) PMID: 11255261
 202. Byeon IJ, et al. *Mol. Cell* (1998) PMID: 9660926
 203. Kannengiesser C, et al. *Hum. Mutat.* (2009) PMID: 19260062
 204. Lal G, et al. *Genes Chromosomes Cancer* (2000) PMID: 10719365
 205. Koh J, et al. *Nature* (1995) PMID: 7777061
 206. McKenzie HA, et al. *Hum. Mutat.* (2010) PMID: 20340136
 207. Miller PJ, et al. *Hum. Mutat.* (2011) PMID: 21462282
 208. Kutscher CL, et al. *Physiol. Behav.* (1977) PMID: 905385
 209. Scaini MC, et al. *Hum. Mutat.* (2014) PMID: 24659262
 210. Jenkins NC, et al. *J. Invest. Dermatol.* (2013) PMID: 23190892
 211. Walker GJ, et al. *Int. J. Cancer* (1999) PMID: 10389768
 212. Rutter JL, et al. *Oncogene* (2003) PMID: 12853981
 213. Itahana K, et al. *Cancer Cell* (2008) PMID: 18538737
 214. Zhang Y, et al. *Mol. Cell* (1999) PMID: 10360174
 215. Zhang Y, et al. *Cell* (1998) PMID: 9529249
 216. Jafri M, et al. *Cancer Discov* (2015) PMID: 25873077
 217. Marjon K, et al. *Cell Rep* (2016) PMID: 27068473
 218. Heist et al., 2019; AACR-NCI-EORTC Abstract B116
 219. Mavrakis KJ, et al. *Science* (2016) PMID: 26912361
 220. *Endoscopy* (1989) PMID: 2691236
 221. Guccione E, et al. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2019) PMID: 31350521
 222. Fedoriv A, et al. *Cancer Cell* (2019) PMID: 31257072
 223. Srour N, et al. *Cancer Cell* (2019) PMID: 31287990
 224. Gao G, et al. *Nucleic Acids Res.* (2019) PMID: 30916320
 225. Hansen LJ, et al. *Cancer Res.* (2019) PMID: 31040154
 226. Tang B, et al. *Cancer Res.* (2018) PMID: 29844120
 227. Munshi PN, et al. *Oncologist* (2014) PMID: 24928612
 228. de Oliveira SF, et al. *PLoS ONE* (2016) PMID: 26751376
 229. Lubin M, et al. *PLoS ONE* (2009) PMID: 19478948
 230. Tang B, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2012) PMID: 22825330
 231. Collins CC, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2012) PMID: 22252602
 232. Bertino JR, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2011) PMID: 21301207
 233. Coulthard SA, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2011) PMID: 21282358
 234. Miyazaki S, et al. *Int. J. Oncol.* (2007) PMID: 17912432
 235. Efferth T, et al. *Blood Cells Mol. Dis.* () PMID: 11987241
 236. Kindler HL, et al. *Invest New Drugs* (2009) PMID: 18618081
 237. Wei R, et al. *Sci Rep* (2016) PMID: 27929028
 238. Zhao M, et al. *BMC Genomics* (2016) PMID: 27556634
 239. Kirovski G, et al. *Am. J. Pathol.* (2011) PMID: 21356366
 240. Huang HY, et al. *Clin. Cancer Res.* (2009) PMID: 19887491
 241. Marce S, et al. *Clin. Cancer Res.* (2006) PMID: 16778103
 242. Meyer S, et al. *Exp. Dermatol.* (2010) PMID: 20500769
 243. Wild PJ, et al. *Arch Dermatol* (2006) PMID: 16618867
 244. Kim J, et al. *Genes Chromosomes Cancer* (2011) PMID: 21412930
 245. Li CF, et al. *Oncotarget* (2014) PMID: 25426549
 246. He HL, et al. *Medicine* (Baltimore) (2015) PMID: 26656376
 247. Su CY, et al. *Eur J Surg Oncol* (2014) PMID: 24969958
 248. Mirebeau D, et al. *Haematologica* (2006) PMID: 16818274
 249. Becker AP, et al. *Pathobiology* (2015) PMID: 26088413
 250. Snezhkina AV, et al. *Oxid Med Cell Longev* (2016) PMID: 27433286
 251. Bistulfi G, et al. *Oncotarget* (2016) PMID: 26910893
 252. Antonopoulou K, et al. *J. Invest. Dermatol.* (2015) PMID: 25407435
 253. Maccioni L, et al. *BMC Cancer* (2013) PMID: 23816148
 254. Hyland PL, et al. *Int J Epidemiol* (2016) PMID: 26635288
 255. Lin X, et al. *Cancer Sci.* (2017) PMID: 27960044
 256. Zhi L, et al. *J Cancer* (2016) PMID: 27994653
 257. Gu F, et al. *Br. J. Cancer* (2013) PMID: 23361049
 258. Limm K, et al. *PLoS ONE* (2016) PMID: 27479139
 259. Tang B, et al. *G3 (Bethesda)* (2014) PMID: 25387827
 260. Limm K, et al. *Eur. J. Cancer* (2013) PMID: 23265702
 261. Stevens AP, et al. *J. Cell. Biochem.* (2009) PMID: 19097084
 262. Kryukov GV, et al. *Science* (2016) PMID: 26912360
 263. Limm K, et al. *Eur. J. Cancer* (2014) PMID: 25087184
 264. Hirai H, et al. *Cancer Biol. Ther.* (2010) PMID: 20107315
 265. Bridges KA, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21799033
 266. Rajeshkumar NV, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21389100
 267. Osman AA, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2015) PMID: 25504633
 268. Xu L, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2002) PMID: 12489850
 269. Xu L, et al. *Mol. Med.* (2001) PMID: 11713371
 270. Camp ER, et al. *Cancer Gene Ther.* (2013) PMID: 23470564
 271. Kim SS, et al. *Nanomedicine* (2015) PMID: 25240597
 272. Pirollo KF, et al. *Mol. Ther.* (2016) PMID: 27357628
 273. Hajdenberg et al., 2012; ASCO Abstract e15010
 274. Leijen S, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 27601554
 275. Moore et al., 2019; ASCO Abstract 5513
 276. Leijen S, et al. *J. Clin. Oncol.* (2016) PMID: 27998224
 277. Lee J, et al. *Cancer Discov* (2019) PMID: 31315834
 278. Mendez E, et al. *Clin. Cancer Res.* (2018) PMID: 29535125
 279. Ma CX, et al. *J. Clin. Invest.* (2012) PMID: 22446188
 280. Lehmann S, et al. *J. Clin. Oncol.* (2012) PMID: 22965953
 281. Mohell N, et al. *Cell Death Dis* (2015) PMID: 26086967
 282. Fransson A, et al. *J Ovarian Res* (2016) PMID: 27179933
 283. Gourley et al., 2016; ASCO Abstract 5571
 284. Kwok M, et al. *Blood* (2016) PMID: 26563132
 285. Boudny M, et al. *Haematologica* (2019) PMID: 30975914
 286. Dillon MT, et al. *Mol. Cancer Ther.* (2017) PMID: 28062704
 287. Middleton FK, et al. *Cancers (Basel)* (2018) PMID: 30127241
 288. Kandoth C, et al. *Nature* (2013) PMID: 24132290
 289. Alsner J, et al. *Acta Oncol* (2008) PMID: 18465328
 290. Olivier M, et al. *Clin. Cancer Res.* (2006) PMID: 16489069
 291. Vegran F, et al. *PLoS ONE* (2013) PMID: 23359294
 292. Wild PJ, et al. *EMBO Mol Med* (2012) PMID: 22678923
 293. Lee EJ, et al. *Gynecol. Oncol.* (2010) PMID: 20063376
 294. Ganci F, et al. *Ann. Oncol.* (2013) PMID: 24107801
 295. Lindenbergh-van der Plas M, et al. *Clin. Cancer Res.* (2011) PMID: 21467160
 296. Peltonen JK, et al. *Head Neck Oncol* (2011) PMID: 21513535
 297. Bringuiet PP, et al. *Int. J. Cancer* (1998) PMID: 9761125
 298. Feng C, et al. *Sci Rep* (2014) PMID: 24500328
 299. Dong ZY, et al. *Clin. Cancer Res.* (2017) PMID: 28039262
 300. Russo A, et al. *J. Clin. Oncol.* (2005) PMID: 16172461
 301. Brown CJ, et al. *Nat. Rev. Cancer* (2009) PMID: 19935675
 302. Joerger AC, et al. *Annu. Rev. Biochem.* (2008) PMID: 18410249
 303. Kato S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) PMID: 12826609
 304. Kamada R, et al. *J. Biol. Chem.* (2011) PMID: 20978130
 305. Zerdoumi Y, et al. *Hum. Mol. Genet.* (2017) PMID: 28472496
 306. Yamada H, et al. *Carcinogenesis* (2007) PMID: 17690113
 307. Landrum MJ, et al. *Nucleic Acids Res.* (2018) PMID: 29165669
 308. Bougeard G, et al. *J. Clin. Oncol.* (2015) PMID: 26014290
 309. Sorrell AD, et al. *Mol Diagn Ther* (2013) PMID: 23355100
 310. Nichols KE, et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2001) PMID: 11219776
 311. Kleihues P, et al. *Am. J. Pathol.* (1997) PMID: 9006316
 312. Gonzalez KD, et al. *J. Clin. Oncol.* (2009) PMID: 19204208
 313. Lalloo F, et al. *Lancet* (2003) PMID: 12672316
 314. Mandelker D, et al. *Ann. Oncol.* (2019) PMID: 31050713