|  |  |
| --- | --- |
| **ПАЦИЕНТ** | **Результаты анализа биомаркеров** |
| **ЗАБОЛЕВАНИЕ**: альвеолярная рабдомиосаркома мягких тканей**ИМЯ**: 03-2020-00033018, Россия**ДАТА РОЖДЕНИЯ**: 19 мая 2010 года**ПОЛ**: мужской**НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ**: не указан | Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)Мутационная нагрузка опухоли — 1 мут/Мб |
| **Генные мутации***Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.****FGFR4*** — амплификация ***PAX3*** — слияние PAX3-FOXO1 |
| **ВРАЧ** |
| **НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ**: Сулейманова Амина Магомедовна**МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ**: нет**НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ**: 319298**ПАТОЛОГОАНАТОМ**: Не предоставлено |
| **ОБРАЗЕЦ** | 0 препаратов с клинической пользой0 препаратов с отсутствием ответа | 4 клинических исследования |
| **ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА**: поджелудочная железа **НОМЕР ОБРАЗЦА**: M02770\_20-1-01**ТИП** **ОБРАЗЦА**: блок**ДАТА ВЗЯТИЯ**: 5 июня 2020 года**ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН**: 7 января 2021 года |
| **ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ** |  | **ПРИМЕНИМОСТЬ НА ПРАКТИКЕ** |
| **Микросателлитный статус** — стабильность (MS-Stable) |  | **Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам. |
| **Мутационная нагрузка опухоли** — 1 мут/Мб |  | **Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам. |
|  |  |  |
| **ГЕННЫЕ МУТАЦИИ** |  | **ТЕРАПИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗОЙ (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)** |  | **ТЕРАПИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗОЙ (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)** |
| ***FGFR4*** — амплификация |  | Нет |  | Нет |
| **4 исследования**, см. стр. 6 |  |  |  |  |

|  |
| --- |
| 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.* |
| ***PAX3*** — слияние PAX3-FOXO1 |  | Стр. 4 |
| **ПРИМЕЧАНИЕ:** выявленные генные мутации могут быть ассоциированы с активностью определённых зарегистрированных FDA препаратов; тем не менее, для лекарственных средств, перечисленных в данном отчёте, могут иметься вариабельные клинические доказательства при таком типе опухоли, как у конкретного пациента.Списки препаратов и клинических исследований в данном отчёте не приведены в порядке потенциальной или прогнозируемой эффективности для данного пациента или в порядке уровня доказательств для типа опухоли данного пациента. |

|  |
| --- |
| Биомаркер**Микросателлитный статус**КатегорияСтабильный (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**

Сообщения о микросателлитной нестабильности при саркомах в литературе противоречивы и варьируют в связи с существенной гетерогенностью, отсутствием консенсусного мнения о маркерах и методах оценки MSI, а также небольшим размером выборки большинства исследований [6]. У педиатрических пациентов с рабдомиосаркомой MSI любого уровня сообщается чаще при эмбриональном, чем при альвеолярном подтипе саркомы [7]. У взрослых сообщалось об отсутствии микросателлитной нестабильности [8-9], хотя MSI наблюдалась в клиническом случае 1 пациента с рабдомиосаркомой в контексте наследственного неполипозного колоректального рака [10]. Опубликованные данные, посвященные прогностической значимости MSI при рабдомиосаркоме, ограничены (PubMed, январь 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 опухоли [11]. 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 [11-13]. Данный образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS), что эквивалентно клиническому определению опухоли MSS, то есть опухоли с отсутствием мутаций в изученных микросателлитных локусах [14-26]. Статус MSS указывает на сохранный механизм репарации неспаренных оснований и в типичных случаях коррелирует с неизмененной экспрессией всех белков семейства MMR [11,13,15-16].

|  |
| --- |
| Биомаркер**Мутационная нагрузка опухоли**Категория1 мут/Мб |

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

На основе клинических данных, повышенная TMB при солидных опухолях может быть ассоциирована с более высокой чувствительностью к иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1 [17-19] и PD-1 [17-20], а также в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом [21-25]. В многочисленных исследованиях различных типов опухолей более высокая TMB была ассоциирована с повышением ЧОО и ОВ при применении ингибиторов иммунных контрольных точек [17-20,26]. Более высокая TMB была значительно ассоциирована с улучшением ОВ при применении ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с 9 типами распространенных злокачественных опухолей [17]. Согласно результатам анализа нескольких типов солидных опухолей, у пациентов с более высокой TMB (≥16-20 мут/Мб) достигалась более выраженная клиническая польза монотерапии антителами к PD-1 или PD-L1, чем у пациентов с более высокой TMB, получавших химиотерапию [27], или с более низкой TMB, получавших антитела к PD-1 или PD-L1 [18]. Тем не менее, в исследовании KEYNOTE 158 отмечалось значительное улучшение ЧОО в большой когорте пациентов с TMB ≥10 мут/Мб (по данным этого и других аналитических методов) по сравнению с пациентами с TMB <10 с различными солидными злокачественными опухолями, и такие же результаты были получены в исследованиях KEYNOTE 028 и 012 [20,26]. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что у пациентов с TMB ≥10 мут/Мб может отмечаться клиническая польза ингибиторов PD-1/PD-L1.

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Медиана TMB при рабдомиосаркоме составляет 2,5 мутации на мегабазу (мут/Мб), а наиболее высокая доля случаев с высокой TMB (>20 мут/Мб) наблюдается в 1,1% случаев [28]. Повышенная мутационная нагрузка сообщалась при недифференцированной плеоморфной саркоме в сравнении с саркомой Юинга или рабдомиосаркомой [29-31]. Связь мутационной нагрузки и прогноза для специфических подтипов саркомы не изучалась в литературе достаточно глубоко (PubMed, февраль 2020 года). В одном исследовании высокая TMB была ассоциирована с улучшением выживаемости без прогрессирования и выживаемости без метастазирования для образцов опухолей пациентов с недифференцированной саркомой [32].

**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 [33-34] и сигаретный дым при раке лёгкого [35-36], химиотерапия на основе темозоломида при глиоме [37-38], мутации в корректирующих доменах ДНК-полимераз, кодируемых генами POLE и POLD1 [39-43], а также микросателлитная нестабильность (MSI) [39,42-43]. 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 [18-19,26].

|  |
| --- |
| Ген***FGFR4***Мутацияамплификация |

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

Опухоли с амплификацией или активацией FGFR4 могут быть чувствительными к некоторым пан-FGFR ингибиторам. И в настоящее время проводятся клинические исследования применения некоторых из них при солидных опухолях, в том числе эрдафитиниба [44] и препарата LY2874455 [45]. Мультикиназный ингибитор понатиниб обладает существенной активностью в отношении всех четырех киназ FGFR [46].

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Увеличение числа копий гена FGFR4 при рабдомиосаркоме, в том числе эмбриональной, было отмечено с частотой от 15% (4 из 26) до 16% (15 из 94) [47-48], хотя в одном исследовании возникло предположение, что увеличение числа копий FGFR4 не ассоциировано с повышенной экспрессией мРНК при рабдомиосаркоме [47]. Белок FGFR4 был экспрессирован в клинических образцах как альвеолярной, так и эмбриональной рабдомиосаркомы, но экспрессия белка была более выражена при альвеолярном подтипе [49]. Избыточная экспрессия мРНК FGFR4 ассоциирована с распространенной стадией и альвеолярным гистологическим типом рабдомиосаркомы, но не является независимым предиктором общей выживаемости, по данным мультивариантного анализа [47].

**КРАТКИЙ ОБЗОР**

Ген FGFR4 кодирует рецептор 4 фактора роста фибробластов, рецепторную тирозинкиназу, которая играет роль в регуляции клеточного цикла и ангиогенезе и является расположенным выше регулятором сигнальных путей RAS, MAPK и AKT [50-51]. Сообщалось об амплификации гена FGFR4 при злокачественных опухолях [52], и он может быть релевантным в соответствующих ситуациях [53-54].

|  |
| --- |
| Ген***PAX3***Мутацияслияние PAX3-FOXO1 |

**ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ**

В настоящее время отсутствует доступная терапия, напрямую воздействующая на мутации PAX3. В доклинических исследованиях клетки, трансформированные за счет PAX3-FOXO1, демонстрировали зависимость от рецепторной тирозинкиназы MET, известной транскрипционной мишени PAX3; добавление лиганда HGF способствовало пролиферации и выключению значительно повышенного за счет MET апоптоза [55-57]. В исследованиях также продемонстрировано, что амплификация или избыточная экспрессия ALK часто встречается при рабдомиосаркоме, в частности, при альвеолярной рабдомиосаркоме [58-60]. Чувствительность к ингибиторам ALK, включая кризотиниб, сообщалась в 2 из 6 линий клеток рабдомиосаркомы с позитивной экспрессией ALK [61]. Мишени, на которые влияет слияние PAX3-FOXO1, могут также включать рецепторные тирозинкиназы IGF1R и FGFR4, а также регуляторы клеточного цикла, включая ингибиторы циклинзависимых киназ [57,62]. В доклинических исследованиях линии клеток рабдомиосаркомы, включая альвеолярный и эмбриональный подтипы, характеризовались высоким уровнем активации сигнальных путей PI3K/AKT и MEK/ERK и были чувствительны к ингибиторам mTOR в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами MEK [63-64].

**ЧАСТОТА И ПРОГНОЗ**

Слияния PAX3-FOXO1, при которых происходит соединение ДНК-связывающего домена PAX3 с более мощным С-концевым доменом трансактивации FOXO1, выявлены в >80% случаев альвеолярной рабдомиосаркомы (АРМС) [65-68] и в 9% (5 из 55) случаев бифенотипической синоназальной саркомы [69]. Слияние PAX3-FOXO1 участвует в активации транскрипции нескольких нисходящих сигнальных путей, модифицирующих рост, пролиферацию, инвазию и апоптоз клеток [57,70]. В большинстве исследований сообщалось, что само по себе слияние PAX3-FOXO1 не приводит к трансформации линий клеток; тем не менее, его способность индуцировать онкогенез значительно возрастает в присутствии дополнительных генетических мутаций, включая потерю опухолевого супрессора TP53 или регулятора клеточного цикла CDKN2A [57,67,71]. За счет негативной регуляции миогенного регуляционного фактора MyoD слияние PAX3-FOXO1 блокирует конечную дифференцировку мышечных клеток, что является характеристикой фенотипа АРМС [66,72]. У пациентов с рабдомиосаркомой со слияниями PAX-FOXO1 отмечается значительно менее благоприятный прогноз и более высокий риск метастазов в костях, чем у пациентов без таких слияний [70,73-75]. В то время как слияния PAX-FOXO1 в целом характеризуются общими механизмами онкогенеза АРМС, слияния PAX3-FOXO1 и PAX7-FOXO1 повышают экспрессию общих и различных таргетных генов [76]. Слияние PAX7-FOXO1 повышает сигналы PI3K, активность NF-каппаB и уровни CDK4 [77]. За счет негативной регуляции миогенного регуляционного фактора MyoD слияние PAX3-FOXO1 блокирует конечную дифференцировку мышечных клеток, что является характеристикой фенотипа АРМС [66,72]. В большинстве исследований сообщалось, что само по себе слияние PAX3-FOXO1 не приводит к трансформации линий клеток; тем не менее, его способность индуцировать онкогенез значительно возрастает в присутствии дополнительных генетических мутаций, включая потерю опухолевого супрессора TP53 или регулятора клеточного цикла CDKN2A [57,67,71].

**КРАТКИЙ ОБЗОР**

Ген PAX3 кодирует член семейства транскрипционных факторов PAX регулирующих процессы развития [78]. Слияния PAX3 ассоциированы в первую очередь с альвеолярной рабдомиосаркомой (АРМС) [79] и бифенотипической синоназальной саркомой [69]. FOXO1 кодирует транскрипционный фактор FOXO1 (FKHR), белок, регулирующий экспрессию генов, которые влияют на клеточный цикл, пролиферацию клеток и онкогенез, расположенный ниже по отношению к нескольким путям передачи сигналов, включая PI3K-AKT [80-81]. Онкогенные слияния между транскрипционными факторами PAX3 или PAX7 и FOXO1 являются важной характеристикой альвеолярной рабдомиосаркомы (АРМС) и приводят к формированию нового фактора транскрипции [57,82-84]. Данная мутация должна приводить к слиянию PAX3 с FOXO1.

**ВАЖНО**: клинические исследования сгруппированы по генам и перечисляются в следующем порядке: возрастные критерии включения для педиатрических пациентов, географическая близость к медицинскому учреждению, более поздняя 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. Это не всеобъемлющий список всех доступных клинических исследований. Компания Foundation Medicine демонстрирует часть возможных вариантов исследований, перечисляя их в следующем порядке: педиатрическая квалификация исследования → географическая близость → более поздняя фаза исследования. Перечисленные далее клинические исследования могут содержать дополнительные критерии участия, которые могут потребовать медицинского скрининга для определения возможности участия в них. Дополнительная информация о перечисленных клинических исследованиях, а также поиск дополнительных исследований доступны на сайте clinicaltrials.gov. Вы также можете посетить сайт https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing#support-services.

|  |  |
| --- | --- |
| ГЕН***FGFR4***МУТАЦИЯ**амплификация**  | **ОБОСНОВАНИЕ**Ингибиторы FGFR могут быть полезными при опухолях с амплификацией или активацией FGFR4.  |
| **NCT03245151** | **ФАЗА I/II** |
| Исследование ленватиниба в комбинации с эверолимусом при рецидивирующих и рефрактерных педиатрических солидных опухолях, включая опухоли центральной нервной системы(Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors) | **МИШЕНИ**FGFR, KIT, PDGFRA, RET, VEGFR, mTOR |
| **СТРАНЫ:** Массачусетс (США), Нью-Йорк (США), Пенсильвания (США), Мэриленд (США), Мичиган (США), округ Колумбия (США), Вирджиния (США), Огайо (США), Индиана (США) |
|  |
| **NCT03564691** | **ФАЗА I** |
| Исследование препарата MK-4830 в качестве монотерапии и в комбинации с пембролизумабом (MK-3475) у участников с распространенными солидными опухолями (MK-4830-001)(Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001)) | **МИШЕНИ**ITL4, FGFR, KIT, PDGFRA, RET, VEGFR, PD-1 |
| **СТРАНЫ:** Варшава (Польша), Гданьск (Польша), Ираклион (Греция), Хайфа (Израиль), Петах-Тиква (Израиль), Тель-Авив (Израиль), Рамат-Ган (Израиль), Оспиталет-де-Льобрегат (Испания), Мадрид (Испания), Сеул (Республика Корея) |
|  |
| **NCT04042116** | **ФАЗА I/II** |
| Исследование луцитаниба в комбинации с ниволумабом у пациентов с солидными опухолями (A Study to Evaluate Lucitanib in Combination With Nivolumab in Patients With a Solid Tumor) | **МИШЕНИ**FGFR, VEGFR, PD-1 |
| **СТРАНЫ:** Нью-Йорк (США), Пенсильвания (США), Огайо (США), Северная Каролина (США), Вашингтон (США), Теннесси (США), Колорадо (США), Оклахома (США), Флорида (США), Калифорния (США) |
|  |
| **NCT03547037** | **ФАЗА I** |
| Исследование безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности препарата JNJ-63723283, моноклонального антитела к запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1), в качестве монотерапии или в комбинации с эрдафитинибом у участников с распространенными солидными злокачественными опухолями в Японии.(A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of JNJ-63723283, an Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Monoclonal Antibody, as Monotherapy or in Combination With Erdafitinib in Japanese Participants With Advanced Solid Cancers) | **МИШЕНИ**PD-1, FGFR |
| **СТРАНЫ:** Касива (Япония), Тюо-ку (Япония) |
|  |

**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.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***CHEK2*** | ***FANCL*** | ***IGF1R*** | ***KMT2A (MLL)*** |
| K312E | N233del | R1357W | E2986K |
|  |  |  |  |
| ***LRP1B*** | ***NPM1*** | ***NUP98*** | ***RICTOR*** |
| R2060H | амплификация  | E1624K | S1026L |

Метод FoundationOne® Heme разработан для изучения генов, которые бывают соматически изменены при гематологических злокачественных опухолях и саркомах у 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 секвенирование ДНК с целью изучения 406 генов, а также отобранных интронов 31 генов, участвующих в перестройках, помимо секвенирования РНК 265 генов. Аналитический метод будет периодически обновляться, отражая новые знания о биологии злокачественных опухолей.

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *ABL1* | *ACTB* | *AKT1* | *AKT2* | *AKT3* | *ALK* | *AMER1 (FAM123B или WTX)* | *APC* |
| *APH1A* | *AR* | *ARAF* | *ARFRP1* | *ARHGAP26 (GRAF)* |  | *ARID1A* | *ARID2* | *ASMTL* |
| *ASXL1* | *ATM* | *ATR* | *ATRX* | *AURKA* | *AURKB* | *AXIN1* | *AXL* | *B2M* |
| *BAP1* | *BARD1* | *BCL10* | *BCL11B* | *BCL2* | *BCL2L2* | *BCL6* | *BCL7A* | *BCOR* |
| *BCORL1* | *BIRC3* | *BLM* | *BRAF* | *BRCA1* | *BRCA2* | *BRD4* | *BRIP1* | *BRSK1* |
| *BTG2* | *ВТК* | *BTLA* | *C11orf30 (EMSY)* | *CAD* | *CALR\** | *CARD11* | *CBFB* | *CBL* |
| *CCND1* | *CCND2* | *CCND3* | *CCNE1* | *CCT6B* | *CD22* | *CD274 (PD-L1)* | *CD36* | *CD58* |
| *CD 70* | *CD79A* | *CD79B* | *CDC73* | *CDH1* | *CDK12* | *CDK4* | *CDK6* | *CDK8* |
| *CDKN1B* | *CDKN2A* | *CDKN2B* | *CDKN2C* | *СЕВРА* | *CHD2* | *CHEK1* | *CHEK2* | *CIC* |
| *CIITA* | *CKS1B* | *CPS1* | *CREBBP* | *CRKL* | *CRLF2* | *CSF1R* | *CSF3R* | *CTCF* |
| *CTNNA1* | *CTNNB1* | *CUX1* | *CXCR4* | *DAXX* | *DDR2* | *DDX3X* | *DNM2* | *DNMT3A* |
| *DOT1L* | *DTX1* | *DUSP2* | *DUSP9* | *EBF1* | *ECT2L* | *EED* | *EGFR* | *ELP2* |
| *EP300* | *EPHA3* | *EPHA5* | *EPHA7* | *EPHB1* | *ERBB2* | *ERBB3* | *ERBB4* | *ERG* |
| *ESR1* | *ETS1* | *ETV6* | *EXOSC6* | *EZH2* | *FAF1* | *FAM46C* | *FANCA* | *FANCC* |
| *FANCD2* | *FANCE* | *FANCF* | *FANCG* | *FANCL* | *FAS (TNFRSF6)* | *FBXO11* | *FBXO31* | *FBXW7* |
| *FGF10* | *FGF14* | *FGF19* | *FGF23* | *FGF3* | *FGF4* | *FGF6* | *FGFR1* | *FGFR2* |
| *FGFR3* | *FGFR4* | *FHIT* | *FLCN* | *FLT1* | *FLT3* | *FLT4* | *FLYWCH1* | *F0XL2* |
| *FOXO1* | *FOXO3* | *FOXP1* | *FRS2* | *GADD45B* | *GATA1* | *GATA2* | *GATA3* | *GID4 (C17orf39)* |
| *GNA11* | *GNA12* | *GNA13* | *GNAQ* | *GNAS* | *GPR124* | *GRIN2A* | *GSK3B* | *GTSE1* |
| *HDAC1* | *HDAC4* | *HDAC7* | *HGF* | *HIST1H1C* | *HIST1H1D* | *HIST1H1E* | *HIST1H2AC* | *HIST1H2AG* |
| *HIST1H2AL* | *HIST1H2AM* | *HIST1H2BC* | *HIST1H2BJ* | *HIST1H2BK* | *HIST1H2BO* | *HIST1H3B* | *HNF1A* | *HRAS* |
| *HSP90AA1* | *ICK* | *ID3* | *IDH1* | *IDH2* | *IGF1R* | *IKBKE* | *IKZF1* | *IKZF2* |
| *IKZF3* | *IL7R* | *INHBA* | *INPP4B* | *INPP5D (SHIP)* | *IRF1* | *IRF4* | *IRF8* | *IRS2* |
| *JAK1* | *JAK2* | *JAK3* | *JARID2* | *JUN* | *KAT6A (MYST3)* | *KDM2B* | *KDM4C* | *KDM5A* |
| *KDM5C* | *KDM6A* | *KDR* | *KEAP1* | *KIT* | *KLHL6* | *KMT2A (MLL)* | *KMT2C (MLL3)* | *KMT2D (MLL2)* |
| *KRAS* | *LEF1* | *LRP1B* | *LRRK2* | *MAF* | *MAFB* | *MAGED1* | *MALT1* | *MAP2K1* |
| *MAP2K2* | *MAP2K4* | *MAP3K1* | *MAP3K14* | *MAP3K6* | *MAP3K7* | *MAPK1* | *MCL1* | *MDM2* |
| *MDM4* | *MED12* | *MEF2B* | *MEF2C* | *MEN1* | *MET* | *MIB1* | *MITF* | *MKI67* |
| *MLH1* | *MPL* | *MRETIA* | *MSH2* | *MSH3* | *MSH6* | *MTOR* | *MUTYH* | *MYC* |
| *MYCL (MYCL1)* | *MYCN* | *MYD88* | *MYO18A* | *NC0R2* | *NCSTN* | *NF1* | *NF2* | *NFE2L2* |
| *NFKBIA* | *NKX2-1* | *NODI* | *NOTCH1* | *N0TCH2* | *NPM1* | *NRAS* | *NT5C2* | *NTRK1* |
| *NTRK2* | *NTRK3* | *NUP93* | *NUP98* | *P2RY8* | *PAG1* | *PAK3* | *PALB2* | *PASK* |
| *PAX5* | *PBRM1* | *PC* | *PCBP1* | *PCLO* | *PDCD1* | *PDCD11* | *PDCD1LG2 (PD-L2)* | *PDGFRA* |
| *PDGFRB* | *PDK1* | *PHF6* | *PIK3CA* | *PIK3CG* | *PIK3R1* | *PIK3R2* | *PIM1* | *PLCG2* |
| *POTI* | *PPP2R1A* | *PRDM1* | *PRKAR1A* | *PRKDC* | *PRSS8* | *PTCH1* | *PTEN* | *PTPN11* |
| *PTPN2* | *PTPN6 (SHP-1)* | *PTPRO* | *RAD21* | *RAD50* | *RAD51* | *RAFI* | *RARA* | *RASGEF1A* |
| *RB1* | *RELN* | *RET* | *RHOA* | *RICTOR* | *RNF43* | *R0S1* | *RPTOR* | *RUNX1* |
| *S1PR2* | *SDHA* | *SDHB* | *SDHC* | *SDHD* | *SERP2* | *SETBP1* | *SETD2* | *SF3B1* |
| *SGK1* | *SMAD2* | *SMAD4* | *SMARCA1* | *SMARCA4* | *SMARCB1* | *SMC1A* | *SMC3* | *SMO* |
| *S0CS1* | *S0CS2* | *S0CS3* | *SOX10* | *SOX2* | *SPEN* | *SPOP* | *SRC* | *SRSF2* |
| *STAG2* | *STAT3* | *STAT4* | *STAT5A* | *STAT5B* | *STAT6* | *STK11* | *SUFU* | *SUZ12* |
| *TAF1* | *TBL1XR1* | *TCF3 (E2A)* | *TCL1A (TCL1)* | *TET2* | *TGFBR2* | *TLL2* | *TMEM30A* |  |
| *TMSB4XP8 (TMSL3)* | *TNFAIP3* | *TNFRSF11A* | *TNFRSF14* | *TNFRSF17* | *TOP1* | *TP53* | *TP63* |
| *TRAF2* | *TRAF3* | *TRAF5* | *TSC1* | *TSC2* | *TSHR* | *TUSC3* | *TYK2* | *U2AF1* |
| *U2AF2* | *VHL* | *WDR90* | *WHSCI (MMSET или NSD2)* | *WISP3* | *WT1* | *XBP1* | *XPO1* |
| *YY1AP1* | *ZMYM3* | *ZNF217* | *ZNF24 (ZSCAN3)* | *ZNF703* | *ZRSR2* |  |  |  |

\*Примечание: метод обновлён 8 ноября 2016 года с целью добавления детекции мутаций CALR

Список генов ДНК гематологических злокачественных опухолей: для выявления отдельных перестроек

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ALK | BCL2 | BCL6 | BCR | BRAF | CCND1 | CRLF2 | EGFR | EPOR |
| ETV1 | ETV4 | ETV5 | ETV6 | EWSR1 | FGFR2 | IGH | IGK | IGL |
| JAK1 | JAK2 | KMT2A (MLL) | MYC | NTRK1 | PDGFRA | PDGFRB | RAF1 | RARA |
| RET | ROS1 | TMPRSS2 | TRG |  |  |  |  |  |

Список генов РНК гематологических злокачественных опухолей: для выявления отдельных перестроек

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *ABI1* | *ABL1* | *ABL2* | *ACSL6* | *AFF1* | *AFF4* | *ALK* | *ARHGAP26 (GRAF)* |  |
| *ARHGEF12* | *ARID1A* | *ARNT* | *ASXL1* | *ATF1* | *ATG5* | *ATIC* | *BCL10* | *BCL11A* |
| *BCL11B* | *BCL2* | *BCL3* | *BCL6* | *BCL7A* | *BCL9* | *BCOR* | *BCR* | *BIRC3* |
| *BRAF* | *BTG1* | *CAMTA1* | *CARS* | *CBFA2T3* | *CBFB* | *CBL* | *CCND1* | *CCND2* |
| *CCND3* | *CD274 (PD-L1)* | *CDK6* | *CDX2* | *CHIC2* | *CHN1* | *CIC* | *CIITA* | *CLP1* |
| *CLTC* | *CLTCL1* | *CNTRL (CEP110)* | *COL1A1* | *CREB3L1* | *CREB3L2* | *CREBBP* | *CRLF2* | *CSF1* |
| *CTNNB1* | *DDIT3* | *DDX10* | *DDX6* | *DEK* | *DUSP22* | *EGFR* | *EIF4A2* | *ELF4* |
| *ELL* | *ELN* | *EML4* | *EP300* | *EPOR* | *EPS15* | *ERBB2* | *ERG* | *ETS1* |
| *ETV1* | *ETV4* | *ETV5* | *ETV6* | *EWSR1* | *FCGR2B* | *FCRL4* | *FEV* | *FGFR1* |
| *FGFR1OP* | *FGFR2* | *FGFR3* | *FLI1* | *FNBP1* | *FOXO1* | *FOXO3* | *FOXO4* | *FOXP1* |
| *FSTL3* | *FUS* | *GAS7* | *GLI1* | *GMPS* | *GPHN* | *HERPUD1* | *HEY1* | *HIP1* |
| *HIST1H4I* | *HLF* | *HMGA1* | *HMGA2* | *HOXA11* | *HOXA13* | *HOXA3* | *HOXA9* | *HOXC11* |
| *HOXC13* | *HOXD11* | *HOXD13* | *HSP90AA1* | *HSP90AB1* | *IGH* | *IGK* | *IGL* | *IKZF1* |
| *IL21R* | *IL3* | *IRF4* | *ITK* | *JAK1* | *JAK2* | *JAK3* | *JAZF1* | *KAT6A (MYST3)* |
| *KDSR* | *KIF5B* | *KMT2A (MLL)* | *LASP1* | *LCP1* | *LMO1* | *LMO2* | *LPP* | *LYL1* |
| *MAF* | *MAFB* | *MALT1* | *MDS2* | *MECOM* | *MKL1* | *MLF1* | *MLLT1 (ENL)* | *MLLT10 (AF10)* |
| *MLLT3* | *MLLT4 (AF6)* | *MLLT6* | *MN1* | *MNX1* | *MSI2* | *MSN* | *MUC1* | *MYB* |
| *MYC* | *MYH11* | *MYH9* | *NACA* | *NBEAP1 (BCL8)* | *NCOA2* | *NDRG1* | *NF1* | *NF2* |
| *NFKB2* | *NIN* | *NOTCH1* | *NPM1* | *NR4A3* | *NSD1* | *NTRK1* | *NTRK2* | *NTRK3* |
| *NUMA1* | *NUP214* | *NUP98* | *NUTM2A* | *OMD* | *P2RY8* | *PAFAH1B2* | *PAX3* | *PAX5* |
| *PAX7* | *PBX1* | *PCM1* | *PCSK7* | *PDCD1LG2 (PD-L2)*  | *PDE4DIP* | *PDGFB* | *PDGFRA* | *PDGFRB* |
| *PER1* | *PHF1* | *PICALM* | *PIM1* | *PLAG1* | *PML* | *POU2AF1* | *PPP1CB* | *PRDM1* |
| *PRDM16* | *PRRX1* | *PSIP1* | *PTCH1* | *PTK7* | *RABEP1* | *RAF1* | *RALGDS* | *RAP1GDS1* |
| *RARA* | *RBM15* | *RET* | *RHOH* | *RNF213* | *ROS1* | *RPL22* | *RPN1* | *RUNX1* |
| *RUNX1T1 (ETO)* | *RUNX2* | *SEC31A* | *SEPT5* | *SEPT6* | *SEPT9* | *SET* | *SH3GL1* | *SLC1A2* |
| *SNX29 (RUNDC2A) SRSF3* | *SS18* | *SSX1* | *SSX2* | *SSX4* | *STAT6* | *STL* | *SYK* |
| *TAF15* | *TAL1* | *TAL2* | *TBL1XR1* | *TCF3 (E2A)* | *TCL1A (TCL1)* | *TEC* | *TET1* | *TFE3* |
| *TFG* | *TFPT* | *TFRC* | *TLX1* | *TLX3* | *TMPRSS2* | *TNFRSF11A* | *TOP1* | *TP63* |
| *TPM3* | *TPM4* | *TRIM24* | *TRIP11* | *TTL* | *TYK2* | *USP6* | *WHSC1 (MMSET или NSD2)* |
| *WHSC1L1* | *YPEL5* | *ZBTB16* | *ZMYM2* | *ZNF384* | *ZNF521* |  |  |  |

Дополнительный анализ: для выявления отдельных биомаркеров злокачественных опухолей

Микросателлитный статус (MS)

Мутационная нагрузка опухоли (TMB)

|  |
| --- |
| Медиана покрытия экзонов для данного образца составляет 939х |

|  |
| --- |
| **ТОЧНОСТЬ** |
| Чувствительность: замены оснований | При частоте минорного аллеля ≥5% | >99,0% |
| Чувствительность: инсерции / делеции (1–40 пар оснований) | При частоте минорного аллеля ≥10% | 98,0% |
| Чувствительность: фокальное изменение числа копий (гомозиготные делеции или амплификации) | При ≥8% копий | >95,0% |
| Чувствительность: микросателлитный статус | При ≥20% опухолевых ядер | 97,0% |
| Чувствительность: известные слияния генов | >95,0% |
| Специфичность: замены оснований, инсерции / делеции и фокальное изменение числа генов | Позитивное предиктивное значение (Positive Predictive Value, PPV) | >99,0% |
| Специфичность: известные слияния генов | Позитивное предиктивное значение (Positive Predictive Value, PPV) | >95,0% |
| Специфичность: микросателлитный статус | Позитивное предиктивное значение (Positive Predictive Value, PPV) | >95,0% |
| Точность: мутационная нагрузка опухоли  | При ≥20% опухолевых ядер | >90,0% |
| Воспроизводимость (средняя конкордантность между повторами) | Точность между сериями 97,0% Точность внутри серии 97,0% Прецизионность микросателлитного статуса 95,0% Прецизионность мутационной нагрузки опухоли 96,0%  |

Характеристики результативности метода определены для медианы покрытия экзона, составляющей примерно 500х. Дополнительная информация о валидации метода FoundationOne, содержится в статье Frampton, GM. et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing, Nat Biotechnol (2013 Oct. 20).

Микросателлитный статус, который является показателем микросателлитной нестабильности (MSI), в рамках теста FoundationOne Heme определяется путём оценки характеристик инсерций / делеций в 114 гомополимерных повторяющихся локусах в таргетных генных областях или вблизи этих областей. В отношении результатов анализа MSI следует рассматривать подтверждающий анализ валидированным ортогональным методом.

Мутационная нагрузка опухоли (TMB) в ходе теста FoundationOne Heme определяется путём измерения числа соматических мутаций в секвенированных генах, с экстраполяцией на весь геном. Анализ TMB проводится во всех образцах, взятых для FoundationOne Heme, а результат сообщается в виде числа мутаций на мегабазу (мут/Мб). Мутационная нагрузка опухоли сообщается как «Невозможно определить», если качество образца не позволяет уверенно определить TMB.

О FOUNDATIONONE HEME

FoundationOne Heme — это тест полноценного геномного профилирования, применяемый при гематологических злокачественных опухолях и саркомах. Метод разработан, чтобы предоставить врачам информацию, которую можно использовать в клинических целях, в помощь дополнительной диагностической классификации, оценки прогноза и выбора таргетных лекарственных средств. Результаты тестирования дают информацию о клинически значимых мутациях, потенциальной таргетной терапии, доступных клинических исследованиях и количественных маркерах, которые могут указывать на возможность включения в клинические исследования иммунотерапии.

Метод FoundationOne Heme был разработан, а его функциональные характеристики были определены компанией Foundation Medicine, Inc. (Foundation Medicine). Метод FoundationOne Heme может использоваться для клинических целей и не должен рассматриваться как исключительно исследовательский или применяемый в целях науки метод.

**ПРЕДПОЛАГАЕМОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Метод FoundationOne Heme — это метод диагностики in vitro на основе секвенирования нового поколения, который применяется при гематологических злокачественных опухолях и саркомах. Тест предназначен для выявления мутаций в виде замен, инсерций и делеций (инделов), изменений числа копий (CNA), определённых генных перестроек в полной кодирующей последовательности ДНК 406 генов, а также в отдельных интронах 31 гена; для этого используется ДНК, изолированная из периферической крови, аспирата костного мозга (АКМ), образцов опухолевой ткани, фиксированных формалином и погруженных в парафин (FFPE). Помимо секвенирования ДНК, в методе FoundationOne Heme используется секвенирование РНК 256 генов, что позволяет зафиксировать широкий спектр генных слияний, частых драйверов гематологических злокачественных опухолей и сарком. Метод FoundationOne Heme предназначен для получения профиля опухолевых мутаций для дальнейшего использования квалифицированными медицинскими работниками в соответствии с профессиональными онкологическими рекомендациями для пациентов с гематологическими злокачественными опухолями и саркомами.

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. Примечание: выявление биомаркера (мутации) необязательно означает фармакологическую эффективность (или её отсутствие) какого-либо препарата или схемы терапии; отсутствие биомаркера (мутации) необязательно означает отсутствие фармакологической эффективности (или её наличие) какого-либо препарата или схемы терапии.

Диагностическая значимость

Метод FoundationOne Heme позволяет выявить мутации определённых связанных со злокачественными опухолями генов или частей эти генов (биомаркеры). 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 Heme позволили получить некоторые, но не однозначные, доказательства того, что число копий гена превышает порог, позволяющий говорить об амплификации. Порог, используемый в FoundationOne Heme для определения амплификации генов, составляет пять (5) для ERBB2 и шесть (6) для всех остальных генов. Напротив, если мутация указана как «потеря – с оговоркой», это означает, что по данным анализа FoundationOne Heme получены некоторые, но не однозначные, доказательства гомозиготной делеции данного гена. Если мутация указана как «субклональная», это означает, что с помощью аналитической методологии FoundationOne Heme она выявлена в <10% изученной опухолевой ДНК.

Ранжирование мутаций и препаратов

*Результаты анализа биомаркеров и генных мутаций*

Препараты ранжируются в соответствии со следующими критериями: терапия с клинической пользой для типа опухоли данного пациента (в алфавитном порядке в рамках каждой категории NCCN), затем терапия с клинической пользой при других типах опухолей (в алфавитном порядке в рамках каждой категории NCCN).

*Клинические исследования*

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

**Категории Национальной объединённой онкологической сети (NCCN)**

Биомаркеры и генные мутации, выявленные в ходе анализа, могут быть ассоциированы с определенными препаратами или биологическими средствами, входящими в Компендиум® лекарственных средств и биологических средств Национальной объединенной 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 отчета 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 содержимого, его применения или использования, и отказывается от какой-либо ответственности за применение или использование этих данных каким-либо способом.

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 отчёт не подразумевает обещаний или гарантий того, что конкретный препарат будет эффективен в лечении заболевания какого-либо пациента. Данный отчёт 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 учреждений, страховщик или другая третья сторона, осуществляющая оплату, частная или государственная, возместит пациенту стоимость анализа FoundationOne Heme.

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. Они включают субклональные мутации в гетерогенных образцах, низкое качество образцов или гомозиготную потерю менее 3 экзонов, делеции и инсерции более 40 пар оснований, повторяющиеся / высокогомологичные последовательности. Метод FoundationOne Heme проводится с использованием ДНК и РНК, извлечённых из опухоли, и герминальные мутации как таковые могут не быть сообщены.

Для следующих мишеней в типичных случаях отмечается низкое покрытие, что приводит к снижению чувствительности: SDHD экзон 4, TNFRSF11A экзон 1, TP53 экзон 1.

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

ОТДЕЛЬНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

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

Версия MR Suite 2.1.0

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. Monument MJ, et al. ISRN Oncol (2012) pmid: 23401795
7. Visser M, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1996) pmid: 8799173
8. Suwa K, et al. J Orthop Sci (1999) pmid: 10370164
9. Risinger JI, et al. Cancer Res. (1995) pmid: 7585651
10. den Bakker MA, et al. Histopathology (2003) pmid: 12940783
11. Kocarnik JM, et al. Gastroenterol Rep (Oxf) (2015) pmid: 26337942
12. You JF, et al. Br. J. Cancer (2010) pmid: 21081928
13. Bairwa NK, et al. Methods Mol. Biol. (2014) pmid: 24623249
14. Boland CR, et al. Cancer Res. (1998) pmid: 9823339
15. Pawlik TM, et al. Dis. Markers (2004) pmid: 15528785
16. Boland CR, et al. Gastroenterology (2010) pmid: 20420947
17. Samstein RM, et al. Nat. Genet. (2019) pmid: 30643254
18. Goodman AM, et al. Mol. Cancer Ther. (2017) pmid: 28835386
19. Goodman AM, et al. Cancer Immunol Res (2019) pmid: 31405947
20. Cristescu R, et al. Science (2018) pmid: 30309915
21. Ready N, et al. J. Clin. Oncol. (2019) pmid: 30785829
22. Hellmann MD, et al. N. Engl. J. Med. (2018) pmid: 29658845
23. Hellmann MD, et al. Cancer Cell (2018) pmid: 29657128
24. Hellmann MD, et al. Cancer Cell (2018) pmid: 29731394
25. Sharma P, et al. Cancer Cell (2020) pmid: 32916128
26. Marabelle A, et al. Lancet Oncol. (2020) pmid: 32919526
27. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
28. Chalmers ZR, et al. Genome Med (2017) pmid: 28420421
29. Lim J, et al. Clin. Cancer Res. (2015) pmid: 26330427
30. Brohl AS, et al. PLoS Genet. (2014) pmid: 25010205
31. Chen X, et al. Cancer Cell (2013) pmid: 24332040
32. Steele CD, et al. Cancer Cell (2019) pmid: 30889380
33. Pfeifer GP, et al. Mutat. Res. (2005) pmid: 15748635
34. Hill VK, et al. Annu Rev Genomics Hum Genet (2013) pmid: 23875803
35. Pfeifer GP, et al. Oncogene (2002) pmid: 12379884
36. Rizvi NA, et al. Science (2015) pmid: 25765070
37. Johnson BE, et al. Science (2014) pmid: 24336570
38. Choi S, et al. Neuro-oncology (2018) pmid: 29452419
39. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. Nature (2013) pmid: 23636398
40. Briggs S, et al. J. Pathol. (2013) pmid: 23447401
41. Heitzer E, et al. Curr. Opin. Genet. Dev. (2014) pmid: 24583393
42. Nature (2012) pmid: 22810696
43. Roberts SA, et al. Nat. Rev. Cancer (2014) pmid: 25568919
44. Perera TPS, et al. Mol. Cancer Ther. (2017) pmid: 28341788
45. Wu D, et al. PLoS ONE (2016) pmid: 27618313
46. Gozgit JM, et al. Mol. Cancer Ther. (2012) pmid: 22238366
47. Taylor JG, et al. J. Clin. Invest. (2009) pmid: 19809159
48. Paulson V, et al. Genes Chromosomes Cancer (2011) pmid: 21412928
49. Crose LE, et al. Clin. Cancer Res. (2012) pmid: 22648271
50. Powers CJ, et al. Endocr. Relat. Cancer (2000) pmid: 11021964
51. Turner N, et al. Nat. Rev. Cancer (2010) pmid: 20094046
52. Gao J, et al. Sci Signal (2013) pmid: 23550210
53. Zack TI, et al. Nat. Genet. (2013) pmid: 24071852
54. Beroukhim R, et al. Nature (2010) pmid: 20164920
55. Epstein JA, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1996) pmid: 8633043
56. Birchmeier C, et al. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2003) pmid: 14685170
57. Cancer Lett. (2008) pmid: 18457914
58. Corao DA, et al. Pediatr. Dev. Pathol. () pmid: 18788887
59. van Gaal JC, et al. J. Clin. Oncol. (2012) pmid: 22184391
60. Park S, et al. Sci Rep (2014) pmid: 24406431
61. Nishimura R, et al. Cancer Sci. (2013) pmid: 23578105
62. Cao L, et al. Cancer Res. (2010) pmid: 20663909
63. Dilling MB, et al. Cancer Res. (1994) pmid: 7508822
64. Renshaw J, et al. Clin. Cancer Res. (2013) pmid: 23918606
65. Stegmaier S, et al. Pediatr Blood Cancer (2011) pmid: 21254373
66. Jothi M, et al. Oncotarget (2012) pmid: 23165483
67. Liu L, et al. PLoS ONE (2013) pmid: 23469153
68. Marshall AD, et al. Neoplasia (2013) pmid: 23814486
69. Andreasen S, et al. Virchows Arch. (2018) pmid: 30109475
70. Crose LE, et al. J. Clin. Invest. (2014) pmid: 24334454
71. Keller C, et al. Genes Dev. (2004) pmid: 15489287
72. Graf Finckenstein F, et al. Oncogene (2008) pmid: 17922034
73. Missiaglia E, et al. J. Clin. Oncol. (2012) pmid: 22454413
74. Williamson D, et al. J. Clin. Oncol. (2010) pmid: 20351326
75. Sorensen PH, et al. J. Clin. Oncol. (2002) pmid: 12039929
76. Davicioni E, et al. Cancer Res. (2006) pmid: 16849537
77. Charytonowicz E, et al. Clin Transl Oncol (2012) pmid: 22374423
78. Stuart ET, et al. Hum. Mol. Genet. (1995) pmid: 8541870
79. Macina RA, et al. Genomics (1995) pmid: 7782066
80. Zhang Y, et al. Cancer Biol. Ther. (2011) pmid: 21613825
81. Huang H, et al. J. Cell. Sci. (2007) pmid: 17646672
82. Ahn EH, et al. Oncol. Rep. (2013) pmid: 23733015
83. Calhabeu F, et al. Oncogene (2013) pmid: 22710712
84. Marshall AD, et al. Skelet Muscle (2012) pmid: 23206814