

Solo Комплекс Плюс

Отчет о молекулярно-генетическом исследовании

Patient Full Name

ID XXXXX-XXXXX

Дата рождения XX.XX.XXXX

Идентификатор образца XXXXX

Пол Женский

Дата забора образца XX.XX.XXXX

Дата исследования XX.XX.XXXX

Источник биоматериала операционный материал

Диагноз при обращении:

C71.8 Глиобластома правой височной и правой затылочной долей. Прогрессирование. Состояние после удаления опухоли правой височной доли ГМ. Химиолучевая терапия темозоломид + лучевая терапия РОД=2 Гр, 30 фракций, СОД=60 Гр. ХТ 3 курса темозоломид. МРТ без убедительных признаков рецидива. ХТ 3 курса темозоломид. Прогрессирование. Состояние после хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью проводимого исследования является анализ биомаркеров, ассоциированных с потенциальной эффективностью терапии глиобластомы.

В рамках исследования проанализированы 706 генов, в том числе следующие: AKT1, ATM, BARD1, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NF1, NOTCH1, NRAS, PALB2, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RET, а также дополнительные маркеры: коделеция 1p-19q, TERT, MGMT (метилирование), мутационная нагрузка, микросателлитная нестабильность.

Клиническая интерпретация выполняется в соответствии с принципами доказательной медицины следуя международным рекомендациям в области прецизионной онкологии (ESMO, ASCO) на основании собственной базы знаний, включающей международные и отечественные клинические руководства (NCCN/ASCO/ESMO/AOP), а также результаты клинических и доклинических исследований.

Отчет предназначен для использования специалистами в области клинической онкологии.

Идентификатор образца: XXXXX
 Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
 ID XXXXX-XXXX

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая картина с учетом анамнеза может соответствовать глиобластома с мезенхимальной/саркоматозной метаплазией (не исключаются посттерапевтические изменения), WHO G IV, что соответствует клиническому диагнозу. Гетерогенность не выявлена.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Капивасертиб*	PTEN p.Gly129Arg	Перспективная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIA)
 Селуметиниб*	NF1 p.Phe1247IlefsTer18	Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIB)
 Кобиметиниб*	NF1 p.Phe1247IlefsTer18	Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIB)
 Биниметиниб*	NF1 p.Phe1247IlefsTer18	Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIB)
 Траметиниб*	NF1 p.Phe1247IlefsTer18	Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIB)

Данные патоморфологического исследования используются исключительно для корректного сопоставления молекулярных и клинико-патологических характеристик объекта исследования.

* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для данного показания (подробнее в разделе "Информация о Лекарственных Средствах")

Идентификатор образца: XXXXX
 Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
 ID XXXXX-XXXX

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Мирдаметиниб*	NF1 p.Phe1247IlefsTer18	Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIB)
 Ипилимумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Ниволумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Пролголимаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Достарлимаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Дурвалумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)

* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для данного показания (подробнее в разделе "Информация о Лекарственных Средствах")

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Цемиплимаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Авелумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Атезолизумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Тремелимумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)
 Пембролизумаб*	TMB-H	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)

РЕЛЕВАНТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы подобрали 6 наиболее релевантных клинических исследований на основании молекулярного профиля опухоли (подробнее см. раздел “Навигатор по клиническим исследованиям”).

* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для данного показания (подробнее в разделе “Информация о Лекарственных Средствах”)

Идентификатор образца: XXXXX
Диагноз: глиобlastома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
ID XXXXX-XXXX

! КОММЕНТАРИЙ №1

В результате исследования выявлен вероятно наследственный патогенный вариант в гене MSH3, ассоциированном с наследственным онкологическим синдромом (подробнее см. раздел "Результаты секвенирования"). Секвенирование по Сэнгеру от 19.01.2026 не подтвердило наследственный статус варианта. Таким образом, обнаруженный вариант является соматическим.

! КОММЕНТАРИЙ №2

В результате исследования выявлен статус диагностических/прогностических маркеров: отсутствие клинически значимых мутаций в генах IDH1/IDH2, BRAF и ATRX, отсутствие коделеции 1p/19q, отсутствие делеций CDKN2A/B, отсутствие амплификации гена EGFR. Наличие мутации промотора TERT (TERT с.-146C>T), положительное метилирование MGMT, наличие активирующей мутации EGFR, повреждающих вариантов NF1 и PTEN, мутация H3-3A.

Мутация в промоторе гена TERT характерна для первичной глиобlastомы, а также для олигодендроглиомы. Наличие данной мутации при отсутствии мутаций в генах IDH1/2 связано с неблагоприятным прогнозом (Улитин А.Ю. и др., 2024).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Предиктивные биомаркеры, характерные для исследуемой нозологии

Биомаркер (Тип изменения)	Результат	Метод
ALK (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ARID1A (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ATM (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ATRX (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRAF (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRCA1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRCA2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
EGFR (амплификация гена)	отрицательный	NGS
EGFR (ген. варианты)	p.Pro596Leu	NGS
ERBB2 (амплификация гена)	отрицательный	NGS
ERBB2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
IDH1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
IDH2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MET (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MLH1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH3 (ген. варианты)	p.Lys383ArgfsTer32	NGS
MSH6 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
NF1 (ген. варианты)	p.Phe1247IlefsTer18	NGS
NTRK1/2/3 (перестройки)	отрицательный	NGS
PIK3CA (ген. варианты)	отрицательный	NGS
PMS2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
PTEN (ген. варианты)	p.Gly129Arg	NGS
PTEN (делеция гена)	отрицательный	NGS
RET (перестройки)	отрицательный	NGS
TSC1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
TSC2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
Микросателлитная нестабильность	отрицательный (стабильный статус)	NGS
Мутационная нагрузка	высокая (20.6 Мут/Мб)	NGS
Коделеция 1p-19q	отрицательный (коделеция не выявлена)	Микросателлитный анализ
TERT	положительный (выявлена замена с.-146C>T).	ПЦР
MGMT (метилирование)	положительный (метилирование выявлено)	мсПЦР

• Введение	5
• Описание результатов	8
• Навигатор по клиническим исследованиям	12
• Информация о лекарственных средствах	18
• Результаты секвенирования	25
• Результаты патоморфологического исследования	52
• Результаты ПЦР	53
• Результаты секвенирования по Сэнгеру	54
• Список литературы	55

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Исследование проведено с целью обеспечить доступ к консолидированной информации о потенциальной эффективности таргетной терапии на основании клинико-патологических характеристик объекта исследования. Для этого было проведено высокопроизводительное секвенирование (NGS), с целью поиска точечных мутаций, небольших делеций/вставок, а также изменения копийности генов.

NGS является исключительно научно-исследовательским методом, обеспечивающим полное молекулярно-генетическое профилирование опухоли. Услуга исследования предоставляется "как есть" ("as is"). Объем исследования, выводы и список приведенных препаратов определяются набором использованных методов и не может считаться исчерпывающим. Выводы о потенциальной эффективности препаратов сделаны исключительно на основании опубликованных данных в соответствии с принципами доказательной медицины. Источником таких данных могут служить результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематические обзоры литературы, клинические руководства и др.

Информация, представленная в данном отчете, не гарантирует того, что тот или иной лекарственный препарат будет достоверно эффективен при лечении конкретного заболевания у данного пациента. Равно как и данные о потенциальной неэффективности с абсолютной достоверностью не свидетельствуют о том, что препарат не принесет никакой клинической пользы. Информация, представленная в настоящем отчете, должна рассматриваться исключительно в совокупности с клиническими данными каждого конкретного пациента (сведений анамнеза, наследственности, объективного статуса, данных инструментально-диагностических методов обследования, клиническими рекомендациями профессиональных сообществ), прежде чем лечащий врач примет решение о назначении той или иной терапии.

В тексте использована общепринятая терминология и сокращения, в том числе:

ДИ (CI, confidence interval) - доверительный интервал

ОР (HR, hazard ratio) - отношение рисков

ВБП (PFS, progression-free survival) - выживаемость без прогрессирования

ОВ (OS, overall survival) - общая выживаемость

БРВ (DFS, disease-free survival) - безрецидивная выживаемость

ЧОО (ORR, objective response rate) - частота объективного ответа

Клиническая интерпретация полученных результатов исследования выполняется в соответствии с принципами доказательной медицины, следуя международным рекомендациям в области прецизионной онкологии ESMO и ASCO (Li et al., 2017; Mosele et al., 2020), на основании собственной базы знаний, включающей международные (NCCN/ASCO/ESMO) и российские (АОР) клинические руководства, а также на основании результатов клинических и научных исследований. Каждому выводу присвоен уровень доказательности в зависимости от типа источника данных и возможного клинического приложения. Далее приводится список уровней доказательности. Уровни доказательности основаны на адаптированных системах ESMO (Mateo et al., 2018) и ОнсоКВ (Chakravarty et al., 2017). Для каждого уровня описаны свидетельства, которые используются для его присвоения, а также клиническое приложение, которое можно рекомендовать для соответствующей ему терапии. Клиническое приложение основано на доказанном или предполагаемом уровне повышения качества жизни пациента (на основании имеющихся литературных свидетельств или *in silico* предсказаний в некоторых случаях). Конкретные свидетельства наивысшего уровня, используемые для интерпретации обнаруженных биомаркеров, описаны в разделе "Описание результатов".

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

I - Доказано, что терапия значительно улучшает исход пациентов с обнаруженным биомаркером в этой нозологии или в общей группе нозологий.

Свидетельства: Проспективные рандомизированные, нерандомизированные клинические исследования и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с аналогичной нозологией, или клинические исследования с участием пациентов с различными нозологиями демонстрируют, что терапия приводит к значимому улучшению исхода (выраженному в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа) пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному. Уровень доказательства присваивается только биомаркерам, включенным в стандарты терапии заболевания и/или инструкции к препаратам.

Клиническое приложение: Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом).

II - Терапия ассоциирована с доказанной противоопухолевой активностью при обнаруженном биомаркере в этой нозологии, но значимость для улучшения качества жизни пациентов требует уточнения.

Свидетельства: Проспективные и/или ретроспективные исследования свидетельствуют, что терапия может быть потенциально эффективна (улучшение медианы ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа на терапию) для лечения пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному. Однако на сегодняшний день такой подход не является стандартом терапии заболевания, поскольку необходимы дальнейшие клинические данные о влиянии терапии на качество жизни пациентов с данным заболеванием при обнаруженном биомаркере.

Клиническое приложение: Предпочтительная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований).

III - Терапия ассоциирована с противоопухолевой активностью при обнаруженном биомаркере, а её влияние на качество жизни пациентов доказано либо в других нозологиях (IIIA), либо при использовании другой таргетной терапии того же класса препаратов (IIIB), либо при схожих молекулярных нарушениях (IIIC), либо есть свидетельства о потенциально сниженной эффективности для конкретного пациента (IIID).

IIIA - Свидетельства: Клинические и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с другими нозологиями демонстрируют противоопухолевую активность терапии для лечения пациентов с биомаркером (выраженную в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа). На сегодняшний день нет исчерпывающих клинических данных, свидетельствующих об эффективности терапии для лечения пациентов с данной нозологией и биомаркером.

IIIA - Клиническое приложение: Перспективная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IIIB - Свидетельства: Клинические и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с другими нозологиями демонстрируют противоопухолевую активность терапии этого же класса препаратов для лечения пациентов с биомаркером (выраженную в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа). Важно, что эффективность терапии исследована в рамках клинических исследований в этой нозологии, и показано отсутствие ухудшения качества жизни пациентов по сравнению со стандартами терапии. Таким образом, доказана эффективность препаратов этого класса, но именно рекомендованная терапия (препарат) недостаточно изучена при данной нозологии и биомаркере.

IIIB - Клиническое приложение: Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IIIC - Свидетельства: Описаны биомаркеры в том же гене или сигнальном каскаде уровня I-II. Обнаруженный биомаркер приводит к аналогичным нарушениям (на основании функциональных исследований и/или экспертной оценки, то есть клинической интерпретации варианта). Клинических и/или доклинических данных об эффективности ассоциированной терапии именно при обнаруженном биомаркере на сегодняшний день нет. Таким образом, биомаркер недостаточно изучен, чтобы считать его достоверно ассоциированным с эффективностью или неэффективностью соответствующей терапии, однако, потенциально может приводить к нарушениям в генах или сигнальных каскадах, являющихся известными мишенями для зарегистрированной терапии.

IIIC - Клиническое приложение: Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

III D - Свидетельства: Формально биомаркер может быть приписан к уровню II-III, однако имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально сниженной эффективности конкретно этого препарата (по сравнению с другими препаратами этого класса) и/или конкретно в этой нозологии (по сравнению с другими нозологиями) и/или конкретно этого нарушения (по сравнению с другими нарушениями этого гена и/или нарушений генов этого сигнального каскада).

III D - Клиническое приложение: Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IV - Терапия ассоциирована с предполагаемой противоопухолевой активностью, однако, исчерпывающих данных о её влиянии на качество жизни пациентов при обнаруженном биомаркере нет.

Свидетельства: Биомаркер ассоциирован с потенциальной противоопухолевой активностью терапии по данным экспертной оценки. Экспертная оценка может быть основана на: описанных в литературе исследованиях in vitro, единичных клинических случаях, анализе активации сигнальных каскадов, клинической интерпретации обнаруженного молекулярного нарушения. Опыт использования терапии для лечения пациентов с данным биомаркером на сегодняшний день в литературе не описан, за исключением отдельных клинических случаев, если они есть.

Клиническое приложение: Терапия может быть рекомендована в рамках клинических исследований в случае прогрессирования заболевания и/или исчерпания опций лечения. Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

R - Биомаркер ассоциирован с потенциальной неэффективностью терапии.

R1 - Свидетельства: В рамках стандартов клинической практики терапия не назначается при обнаружении биомаркера. Проспективные рандомизированные, нерандомизированные клинические исследования и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с этой нозологией или клинические исследования с участием пациентов с различными нозологиями демонстрируют, что терапия приводит к значимому ухудшению исхода (выраженному в медиане ВВП, ОВ, ЧОО, длительности ответа) пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному.

R1 - Клиническое приложение: Назначение терапии не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом).

R2 - Свидетельства: Биомаркер ассоциирован с потенциальной неэффективностью (выраженной в медиане ВВП, ОВ, ЧОО, длительности ответа, повышении риска прогрессирования заболевания) терапии по данным клинических и/или доклинических исследований, однако, имеющиеся данные не являются исчерпывающими для того, чтобы не назначать пациентам соответствующую терапию. Наличие биомаркера, однако, не является основанием для неназначения терапии в рамках стандартов лечения заболевания.

R2 - Клиническое приложение: Уровень доказательности присваивается только зарегистрированным и/или рекомендованным для этой нозологии препаратам, а обнаруженный биомаркер не запрещает назначение терапии в рамках показаний. Однако при рассмотрении опций терапии рекомендуем принять во внимание более высокий риск прогрессирования заболевания на фоне терапии.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

КАПИВАСЕРТИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием повреждающего варианта в гене PTEN

PTEN генетический вариант

результат	p.Gly129Arg
метод определения	NGS
уровень доказательности	IIIA
клинические руководства	-

Наличие повреждающего варианта в гене PTEN является биомаркером потенциальной эффективности капивасертиба. Результаты использования капивасертиба для лечения пациентов с глиобластомой на сегодняшний день не описаны в литературе, однако есть данные об эффективности препарата для лечения пациенток с гормонозависимым (HR+) раком молочной железы. Эффективность капивасертиба в комбинации с фулвестрантом для пациентов с раком молочной железы была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы CAPItello-291 (NCT04305496). В исследование были включены 708 пациентов с HER2-негативным гормонозависимым раком молочной железы после прогрессии на предыдущей линии терапии. Пациенты были рандомизированы 1:1 и получали либо капивасертиб с фулвестрантом, либо плацебо с фулвестрантом. У 289 пациентов имелись альтерации в генах PIK3CA, AKT1, PTEN. В группу пациентов, получавших экспериментальное лечение, попало 155 таких пациентов, в группу плацебо - 134. В общей когорте медиана ВБП составила 7.2 месяца в группе капивасертиба против 3.6 месяца в группе плацебо (ОР 0.60, 95% ДИ, 0.51–0.71, P<0.001). 18-месячная ОВ составила 73.9% в группе капивасертиба против 65% в группе плацебо (ОР 0.74; 95% ДИ, 0.56– 0.98). В подгруппе с альтерациями медиана ВБП составила 7.3 месяца в группе капивасертиба против 3.1 месяца в группе плацебо (ОР 0.50, 95% ДИ, 0.38–0.65, P<0.001). В этой же подгруппе 18-месячная ОВ составила 73.2% в подгруппе капивасертиба против 62.9% в группе плацебо (ОР 0.69; 95% ДИ, 0.45–1.05). Эксплораторный анализ ВБП в подгруппе без альтераций PIK3CA, AKT1, PTEN (313 пациентов) показал ОР 0.79 (95% ДИ, 0.61–1.02) для пациентов, получавших капивасертиб или плацебо (Turner et al., 2023).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

ИНГИБИТОРЫ MEK

Класс препаратов (Мирдаметиниб, Биниметиниб, Кобиметиниб, Селуметиниб, Траметиниб) потенциально эффективен в связи с наличием онкогенного генетического варианта в гене NF1

NF1 генетический вариант

результат	p.Phe1247IlefsTer18
метод определения	NGS
уровень доказательности	IIIB
клинические руководства	-

Наличие повреждающего варианта в гене NF1 является биомаркером потенциальной эффективности ингибиторов MEK. Продукт гена NF1 является негативным регулятором активности KRAS, поэтому потенциальной стратегией лечения при повреждающих вариантах NF1 является ингибирование нижележащих участников каскада RAS/RAF/MEK/ERK - киназ MEK или RAF (Nissan et al., 2014). На сегодняшний день селуметиниб и мирдаметиниб, препараты из класса ингибиторов MEK, одобрены FDA для лечения педиатрических пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (то есть имеющих наследственные патогенные варианты в гене NF1) и плексиформными нейрофибромами. Таким образом, использование ингибиторов MEK для лечения пациентов с солидными опухолями и повреждающими вариантами гена NF1 может являться перспективной стратегией лечения. Результаты исследований эффективности ингибиторов MEK для лечения пациентов с опухолями ЦНС и повреждающими вариантами NF1 слабо представлены в литературе, поэтому оценка эффективности может быть проведена на основании клинических случаев и на результатах, полученных в других нозологиях. Согласно результатам клинического исследования NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (NCT02465060), монотерапия ингибитором MEK траметинибом продемонстрировала ограниченную эффективность среди пациентов с солидными опухолями. Среди пациентов с NF1/GNAQ/GNA11 мутациями, ЧОО составила 4.3% (90% ДИ, 0.8-13.1), объективные ответы наблюдались у одного пациента с глиобластомой и у одного пациента с раком легкого (Wisinsky et al., 2023). В клиническом исследовании II фазы The National Lung Matrix Trial 14 пациентов с немелкоклеточным раком легкого и потерей NF1 получали селуметиниб в комбинации с доцетакселом. У 4 (29%) пациентов наблюдался объективный ответ на терапию, а стабилизация заболевания была достигнута у 50% пациентов (Middleton et al., 2020). Эффективность селуметиниба была также продемонстрирована для педиатрических пациентов - носителей наследственных вариантов NF1 с глиомами low grade. В рамках клинического исследования II фазы NCT01089101 25 пациентов получали селуметиниб. ЧОО составила 36% (95% ДИ, 18-57), у 9 пациентов наблюдался частичный ответ на терапию (Fangusaro et al., 2019). (Продолжение далее)

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

(Продолжение)

В еще одном клиническом исследовании MATCH с участием 8 педиатрических пациентов с различными нозологиями и повреждающими вариантами NF1 ни у одного пациента не наблюдалось объективного ответа на терапию (Allen et al., 2021). Описан клинический случай длительного ответа (8 месяцев) на траметиниб у пациентки с серозным раком яичников и повреждающим вариантом в гене NF1 (Carruccio et al., 2020). Описан клинический случай полного метаболического ответа у пациента со злокачественной опухолью периферических нервов и вариантом NF1 (Nagabushan et al., 2021). Помимо этого, описаны клинические случаи ответа на траметиниб у пациентов с меланомой и повреждающими вариантами NF1 (Py et al., 2018). У пациентов с наследственными вариантами в гене NF1 ингибирование MEK, в том числе и с использованием траметиниба, является возможной стратегией лечения, что было продемонстрировано в серии клинических случаев (Romo et al., 2019; Papalia et al., 2018). Описаны результаты клинического исследования III фазы MILO/ENGOT-ov11 (NCT01849874), в котором принимало участие 135 пациенток с серозным раком яичников низкой степени злокачественности (low grade) с вариантами в генах MAPK пути, в том числе 7 пациентов с вариантами в гене NF1. ЧОО на терапию биниметинибом была выше в группе пациентов с вариантами в MAPK пути относительно таковой у пациентов без вариантов (41% против 13%; OR 0.5 [95% ДИ, 0.31-0.79]). Медиана ВБП в данной группе пациентов была также выше относительно пациенток, не имевших вариантов в генах MAPK пути (OR 0.82 [95% ДИ, 0.43-1.59], $p = 0.6$). Информация по эффективности терапии в подгруппе пациенток с вариантами в NF1 отдельно не приводится (Grisham et al., 2021).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

АНТИ-PD(L)-1 ТЕРАПИЯ

Анти-PD(L)-1 терапия (Достарлимаб, Атезолизумаб, Авелумаб, Цемиплимаб, Дурвалумаб, Ипилимумаб, Ниволумаб, Пролголимаб, Пембролизумаб, Трелелимумаб) потенциально эффективна в связи с высокой мутационной нагрузкой.

Высокая мутационная нагрузка

результат	высокая (20.6 Мут/Мб)
метод определения	NGS
уровень доказательности	III D
клинические руководства	-

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA), пембролизумаб одобрен для лечения любых метастатических или нерезектабельных солидных опухолей при наличии высокой мутационной нагрузки (ТМВ \geq 10 Мут/Мб), однако, с поправкой на отсутствие данных у педиатрических пациентов с опухолями ЦНС. Крупнейшее ретроспективное исследование (Samstein et al., 2019) показало, что высокая мутационная нагрузка (ТМВ-Н) может являться агностическим биомаркером, прогнозирующим ответ пациентов на иммунотерапию. В исследовании среди прочих нозологий были проанализированы 117 пациентов с глиомами. При этом, при выборе порога в 5.9 Мут/Мб для определения высокой мутационной нагрузки у больных первичными опухолями ЦНС, в отличие от пациентов с другими солидными опухолями, не наблюдалось связи между более высоким уровнем мутационной нагрузки и улучшением выживаемости; более того, наблюдалась тенденция к снижению выживаемости (Samstein et al., 2019). Более высокий уровень мутационной нагрузки у многих пациентов с глиомами может быть следствием предшествующего воздействия алкилирующего агента темозоломида, который может способствовать распространению менее иммуногенных субклональных мутаций (McGranahan et al., 2016). В клиническом исследовании фазы II KEYNOTE-158 (NCT02628067), на основании которого пембролизумаб был зарегистрирован для этого показания, а также для пациентов с микросателлитно нестабильными опухолями, участвовало 120 пациентов с различными нозологиями и высокой мутационной нагрузкой (\geq 10 Мут/Мб), получавших пембролизумаб, в том числе с опухолями ЦНС. У 13 пациентов ЧОО составила 0%. Медиана ВБП у пациентов с опухолями ЦНС составила 1.1 месяца (95% ДИ, 0.7-2.1), медиана ОВ составила 5.6 месяца (95% ДИ, 1.5-16.2) (Marabelle et al., 2020).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Активирующий вариант EGFR

В связи с наличием активирующего варианта EGFR может быть целесообразным включение в клиническое исследование ингибитора EGFR афатиниба.

Фаза 1

Афатиниб

NCT05432518

Pilot Trial for Treatment of Recurrent Glioblastoma

На территории США, РФ, Азии и Израиля исследование не проводится. Подробнее см. на сайте clinicaltrials.gov

Контакты

587-231-6051

paula.derobles@albertahealthservices.ca

Paula de Robles, MD

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

🌐 Активирующий вариант EGFR

В связи с наличием активирующего варианта EGFR может быть целесообразным включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора EGFR ERAS-801.

Фаза 1

ERAS-801

NCT07089641

ERAS-801 for the Treatment of Resectable and Progressive or Recurrent IDH Wildtype Grade IV Glioblastoma or Astrocytoma With an EGFR Amplification or Mutation, ERAS801-SARG Trial

Азия

ЕС

Израиль

РФ

США

Контакты

310-267-3106

SAbbassi@mednet.ucla.edu

Sohelia Abbassi

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Активирующий вариант EGFR

В связи с наличием активирующего варианта EGFR может быть целесообразным включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора EGFR CM93.

Рандомизированное

Фаза 1

CM93

NCT04933422

CM93 Treatment in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Modified Recurrent Glioblastoma (rGBM)

На территории США, РФ, Азии и Израиля исследование не проводится. Подробнее см. на сайте clinicaltrials.gov

Контакты

NeuroOnc Coordinator

NeuroOnc_Coor@dfci.harvard.edu

617-632-2166

Идентификатор образца: XXXXX
Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
ID XXXXX-XXXX

Повреждающий вариант PTEN

В связи с наличием повреждающего варианта PTEN может быть целесообразным включение в клиническое исследование mTOR ингибитора эверолимуса.

Фаза 1

Эверолимус

NCT05432518

Pilot Trial for Treatment of Recurrent Glioblastoma

На территории США, РФ, Азии и Израиля исследование не проводится. Подробнее см. на сайте clinicaltrials.gov

Контакты

Paula de Robles, MD
paula.derobles@albertahealthservices.ca
587-231-6051

Идентификатор образца: XXXXX
Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
ID XXXXX-XXXX

Повреждающий вариант NF1

В связи с наличием повреждающего варианта NF1 может быть целесообразным включение в клиническое исследование MEK ингибитора биниметиниба.

Рандомизированное

Фаза 2

Биниметиниб

NCT05564377

Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Locally Advanced or Advanced Solid Tumors, The ComboMATCH Screening Trial

Азия

ЕС

Израиль

РФ

США

Контакты

tmyrick@uab.edu
205-934-0220

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Высокая мутационная нагрузка, повреждающий вариант MSH3

В связи с наличием высокой мутационной нагрузки, а также повреждающего варианта MSH3 может быть целесообразным включение в клиническое исследование ингибитора PDL1 атезолизумаба.

Нерандомизированное

Фаза 2/Фаза 3

Атезолизумаб

NCT05770102

DETERMINE Trial Treatment Arm 02: Atezolizumab in Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult Patients With Cancers With High Tumour Mutational Burden (TMB) or Microsatellite Instability-high (MSI-high) or Proven Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD) Disposition

Азия **ЕС** Израиль РФ США

Контакты

Aida Sarmiento Castro
+442034695101
determine@cancer.org.uk

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

В разделе представлена информация о механизме действия и статусе регистрации потенциально эффективных или неэффективных препаратов, приведенных в разделе "Описания результатов"

ПЕМБРОЛИЗУМАБ (PEMBROLIZUMAB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее иммунную контрольную точку - рецептор PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов. Активация PD-1 его лигандами - PD-L1 и PD-L2 - подавляет Т-лимфоциты и необходима для поддержания их аутоотолерантности. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы PD-L1, защищаясь таким образом от атак Т-лимфоцитов. Пембролизумаб зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения: меланомы, НМРЛ, рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, уротелиального рака, злокачественных новообразований с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, колоректального рака, рака шейки матки, почечно-клеточного рака, рака эндометрия, тройного негативного РМЖ. Кроме этого, препарат одобрен FDA для лечения: первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, злокачественных новообразований с дефицитом системы репараций неспаренных оснований (dMMR), рака желудка, рака пищевода, карциномы Меркеля, гепатоцеллюлярной карциномы, злокачественных новообразований с высокой мутационной нагрузкой (TMB-H, TMB > 10 Мут/Мб) и плоскоклеточного рака кожи.

НИВОЛУМАБ (NIVOLUMAB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее иммунную контрольную точку - рецептор PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов. Активация PD-1 его лигандами - PD-L1 и PD-L2 - подавляет Т-лимфоциты и необходима для поддержания их аутоотолерантности. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы PD-L1, защищаясь таким образом от атак Т-лимфоцитов. Ниволумаб нарушает взаимодействие PD-1 с его лигандами, увеличивая вероятность реакции Т-лимфоцитов на опухолевые неоантигены. Ниволумаб одобрен FDA для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, злокачественной плевральной мезотелиомы, почечно-клеточного рака, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, колоректального рака, гепатоцеллюлярного рака, рака пищевода, уротелиальной карциномы, рака желудка и пищеводно-желудочного перехода, как в монотерапии, так и в комбинации с ипилимумабом (для колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК). Препарат зарегистрирован в ГРЛС для лечения меланомы, НМРЛ, почечно-клеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, классической лимфомы Ходжкина, плоскоклеточного рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, MSI/dMMR колоректального рака, уротелиального рака, также рака желудка или пищеводно-желудочного перехода.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXXX

ИПИЛИМУМАБ (IPILIMUMAB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Ипилимумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, связывающееся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4. Ипилимумаб блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая таким образом количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые, в свою очередь, вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Также показано, что блокада CTLA-4 уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т-регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хэлперов к Т-регуляторным клеткам, что способствует гибели опухолевых клеток. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения меланомы, почечно-клеточного рака, колоректального рака, гепатоцеллюлярного рака, НМРЛ, злокачественной плевральной мезотелиомы. Кроме этого, в FDA препарат зарегистрирован для лечения рака пищевода.

АТЕЗОЛИЗУМАБ (ATEZOLIZUMAB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 (лигандом рецептора программируемой клеточной смерти 1, PD-1), и блокирует его взаимодействие с PD-1 и B7.1. При связывании PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. Связываясь с PD-L1 и блокируя его взаимодействие с PD-1, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 иммунного ответа и вызывает реакцию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб зарегистрирован FDA в комбинации с паклитакселом для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 опухолью ($\geq 1\%$), для НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток, для уротелиальной карциномы (при наличии экспрессии PD-L1 $>5\%$ инфильтрирующих опухоль клеток), а также для мелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярного рака и меланомы. Препарат зарегистрирован ГРЛС: в монотерапии для лечения уротелиального рака после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином, а также немелкоклеточного рака лёгкого после предшествующей химиотерапии; для лечения неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого в первой линии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином, для мелкоклеточного рака легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии независимо от уровня экспрессии PD-L1, в неоперабельном местнораспространенном или метастатическом тройном негативном раке молочной железы в комбинациях с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, в неоперабельной гепатоцеллюлярной гепатокарциноме в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1, в неоперабельной или метастатической меланоме с BRAF V600 мутацией в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

ДУРВАЛУМАБ (DURVALUMAB)

Статус
регистрации
FDA ЕМА ГРЛС

Дурвалумаб является ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который действует посредством связывания PD-L1. Повышенная экспрессия лиганда рецептора программируемой гибели 1 (PD-L1) является адаптивным ответом опухолевых клеток и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Взаимодействие PD-L1 с PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток подавляет их цитотоксическую активность за счёт снижения пролиферации и выработки цитокинов. Блокировка взаимодействия PD-L1 с PD-1 дурвалумабом реактивирует эффекторные Т-лимфоциты и стимулирует иммунный ответ, за счёт которого опухолевые клетки вновь могут быть обнаружены и нейтрализованы. Дурвалумаб зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения неоперабельного местнораспространенного НМРЛ, если не было выявлено прогрессии заболевания после лучевой терапии или химиотерапии на основе препаратов платины, и для первой линии терапии МКРЛ в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. Также препарат зарегистрирован FDA в комбинации с гемцитабином и цисплатином для терапии взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком желчных протоков.

АВЕЛУМАБ (AVELUMAB)

Статус
регистрации
FDA ЕМА ГРЛС

Моноклональное антитело авелумаб - препарат, который направленно действует против взаимодействия лиганда рецептора программируемой клеточной смерти PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на поверхности Т-клеток и антигенпредставляющих клеток иммунной системы. Взаимодействие PD-L1 с рецептором PD-1 и B7.1 подавляет цитотоксическую активность Т-клеток за счет снижения их пролиферации и продукции цитокинов, важных для иммунного контроля роста опухолей. Опухолевые клетки проявляют адаптивное избегание иммунного контроля посредством повышенной экспрессии PD-L1. Посредством ингибирования PD-L1, авелумаб индуцирует опосредованный натуральными киллерами (NK) прямой лизис клетки опухоли с помощью активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Препарат одобрен FDA для лечения распространенной и метастатической уротелиальной карциномы с прогрессированием после химиотерапии препаратами платины или в течении 12 месяцев после адъювантной или неоадъювантной химиотерапии препаратами платины; в комбинации с акситинибом для лечения пациентов с местно-распространенной почечно-клеточной карциномой; для лечения взрослых пациентов и педиатрических пациентов старше 12 лет с метастатической карциномой Меркеля. Препарат зарегистрирован ГРЛС для лечения в режиме монотерапии взрослых пациентов с метастатической карциномой Меркеля и для терапии первой линии в комбинации с акситинибом при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXXX

ЦЕМИПЛИМАБ (CEMIPLIMAB)**Статус
регистрации
FDA EMA**

Цемиплимаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, высвобождая ингибирование иммунного противоопухолевого ответа. В сингенных опухолевых моделях мыши блокирование активности PD-1 приводило к уменьшению роста опухоли. Препарат зарегистрирован FDA и EMA для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи; для местно-распространенной или метастатической базальноклеточной карциномой для пациентов, получавших терапию ингибиторами пути hedgehog или имеющих противопоказания к такой терапии. Кроме того, препарат зарегистрирован для лечения, если невозможно хирургическое вмешательство или дефинитивная химиолучевая терапия, местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при высокой экспрессии PD-L1 клетками опухоли (TPS \geq 50%) без нарушений в генах EGFR, ALK, ROS1. В ГРЛС на сегодняшний день препарат не зарегистрирован.

ДОСТАРЛИМАБ (DOSTARLIMAB)**Статус
регистрации
FDA**

Достарлимаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее иммунную контрольную точку - рецептор PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов. Активация PD-1 его лигандами - PD-L1 и PD-L2 - подавляет Т-лимфоциты и необходима для поддержания их аутоolerантности. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы PD-L1, защищаясь таким образом от атак Т-лимфоцитов. Достарлимаб зарегистрирован FDA для терапии рецидивирующего или прогрессирующего рака эндометрия с дефицитом системы репараций неспаренных оснований (dMMR), а также для терапии других злокачественных новообразований с дефицитом системы репараций неспаренных оснований (dMMR). Препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

ПРОЛГОЛИМАБ (PROLGOLIMAB)**Статус
регистрации
ГРЛС**

Пролголимаб - моноклональное анти-PD1 антитело, которое может ограничивать активность Т-клеток. Присоединяясь к PD-1, пролголимаб блокирует его действие и предотвращает ограничение активности Т-клеток. Препарат одобрен ГРЛС для терапии нерезектабельной и метастатической меланомы, а также в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-й линии терапии для лечения метастатического неплюскоклеточного немелкоклеточного рака легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или перестроек в гене киназы анапластической лимфомы (ALK).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

ТРЕМЕЛИМУМАБ (TREMELIMUMAB)

Статус
регистрации
FDA EMA

Тремелимумаб представляет собой моноклональное антитело против цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4). CTLA-4 является негативным регулятором активности Т-клеток. Тремелимумаб связывается с CTLA-4 и блокирует взаимодействие с его лигандами CD80 и CD86, высвобождая CTLA-4-опосредованное ингибирование активации Т-клеток.

Тремелимумаб одобрен FDA и EMA в комбинации с дурвалумабом для терапии пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и немелкоклеточным раком легкого при условии отсутствия активирующих альтераций в генах EGFR и ALK. На настоящий момент препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

КАПИВАСЕРТИБ (CAPIVASERTIB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Капивасертиб является ингибитором всех трех изоформ серин/треониновой киназы АКТ (АКТ1, АКТ2 и АКТ3) и ингибирует фосфорилирование последующих субстратов АКТ. Активация АКТ в опухолях является результатом активации вышестоящих сигнальных путей, мутаций АКТ1, потери функции гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) и мутаций в каталитической субъединице альфа фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3CA). Капивасертиб одобрен FDA в комбинации с фулвестрантом для лечения взрослых пациентов с HR-положительным, HER2-негативным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с одним или несколькими онкогенными альтерациями в генах PIK3CA/АКТ1/PTEN, после прогрессирования по крайней мере одного режима гормональной терапии в случае метастазирования или рецидива в ходе лечения или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной терапии. Препарат зарегистрирован также в ГРЛС.

СЕЛУМЕТИНИБ (SELUMETINIB)

Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС

Селуметиниб представляет собой таргетный противоопухолевый препарат, ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) типа 1/2, блокирующий передачу сигналов по пути RAS/RAF/MEK/ERK, что приводит к остановке пролиферации и роста опухолевых клеток. Препарат одобрен FDA и ГРЛС для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 2 лет и старше с нейрофиброматозом типа 1 (НФ1).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

ТРАМЕНИНИБ (TRAMETINIB)**Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС**

Траметиниб представляет собой высокоселективный аллостерический ингибитор активации митоген-активируемых протеинкиназ 1 (MEK1) и 2 (MEK2), которые являются важнейшими компонентами сигнального пути ERK (киназы, регулируемой внеклеточными сигналами). Этот путь часто активируется при разных видах рака, что стимулирует рост опухолевых клеток. В комбинации с дабрафенибом препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения: пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и вариантом BRAF V600 (в FDA здесь и далее спецификация: V600E или V600K); для лечения меланомы с вариантом BRAF V600 в адъювантном режиме после тотальной резекции; для лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого с вариантом BRAF V600 (в FDA только для V600E). Также в FDA в комбинации с дабрафенибом траметиниб одобрен для лечения: местнораспространенного или метастатического анапластического рака щитовидной железы с вариантом BRAF V600E в отсутствие других доступных терапевтических опций, для лечения взрослых и детей старше 6 лет с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями при наличии варианта BRAF V600E с прогрессией после предыдущей терапии в отсутствие других доступных терапевтических опций. В качестве монотерапии траметиниб зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии варианта BRAF V600 (FDA специфицирует: BRAF V600E или V600K для пациентов, ранее не получавших терапию BRAF-ингибиторами).

КОБИМЕНИНИБ (COBIMETINIB)**Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС**

Кобиметиниб является высокоселективным аллостерическим ингибитором киназ MEK1/2 (MAPK/ERK Kinase). Путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) / внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (Extracellular signal Regulated Kinase) является основным путем передачи сигнала, который регулирует пролиферацию клеток, клеточный цикл, выживаемость клеток, ангиогенез и клеточную миграцию. Таким образом, кобиметиниб противодействует промитогенной и онкогенной активности, индуцируемой через MAPK-путь, за счёт ингибирования MEK1/2. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E или V600K в комбинации с вемурафенибом.

БИНИМЕНИНИБ (BINIMETINIB)**Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС**

Противоопухолевый таргетный препарат. Обратимый ингибитор киназ MEK1 и MEK2. Препарат блокирует передачу сигнала по пути RAS/RAF/MEK/ERK. Препарат одобрен FDA и ГРЛС для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией V600E или V600K в комбинации с энкорафенибом (ингибитором BRAF).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXXX

МИРДАМЕТИНИБ (MIRDAMETINIB)**Статус
регистрации
FDA EMA**

Мирдаметиниб представляет собой таргетный противоопухолевый препарат, ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) типа 1/2, блокирующий передачу сигналов по пути RAS/RAF/MEK/ERK, что приводит к остановке пролиферации и роста опухолевых клеток. Препарат одобрен FDA для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 2 лет и старше с нейрофиброматозом типа 1 (НФ1). На настоящий момент препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Секвенирование нового поколения (NGS) было проведено с целью определения точечных генетических вариантов, малых вставок и делеций (indel), а также протяженных амплификаций и делеций. Картирование найденных вариантов было проведено на основании геномной сборки GRCh37. Секвенирование проводилось с помощью технологии sequencing by synthesis. Исследование проводилось с использованием гибридационной панели, список покрываемых генов приведен ниже. Для секвенирования использовалась платформа MiSeq или аналоги.

В разделе представлены все обнаруженные генетические варианты вне зависимости от доли альтернативного аллеля. Предел обнаружения генетических вариантов составляет в среднем 2%. В соответствии с международными руководствами, при принятии клинического решения не рекомендуется принимать во внимание варианты с долей 5% и менее - если такие варианты обнаружены, мы указываем их только в разделе "Результаты секвенирования" и не приводим рекомендации по терапии в отношении них. Также в результатах секвенирования приводятся наследственные генетические варианты, потенциально ассоциированные с развитием наследственных онкологических синдромов. Детектирование амплификаций и делеций может проводиться как для региона хромосомы (совокупности генов), так и для отдельного гена и отдельного региона гена. Ген считается амплифицированным в случае 3-кратного и более увеличения значений его покрытия по сравнению с референсными значениями для данного гена. Делеция определяется как гомозиготная, если ген не обнаруживается (с поправкой на содержание опухолевых клеток в образце).

Мутационная нагрузка рассчитана как отношение количества соматических мутаций (за исключением субклональных и синонимичных замен) на общую длину целевой последовательности кодирующей ДНК (Zehir et al., 2017). Высокой мутационной нагрузкой считается значение 10 мутаций на 1 000 000 пар нуклеотидов (10 Mut/Mb) и более. Фильтрация вариантов по качеству выполнена в соответствии с рекомендациями по гармонизации расчета мутационной нагрузки (Merino et al., 2020). Высокая мутационная нагрузка может быть ассоциирована с потенциальной эффективностью иммунотерапии. При этом в оригинальных исследованиях разных иммунотерапевтических препаратов использовались разные методики расчета мутационной нагрузки. Однако исследования показывают, что при высоких значениях, результаты разных методик конкордантны (или сходятся) (Noskova, et al. 2020; Vokes et al., 2019). Анализ микросателлитной нестабильности проводился с использованием рекомендованного FDA программного обеспечения MSIsensor с охватом более 130 микросателлитных регионов. Заключение о наличии микросателлитной нестабильности принимается в случае, если значение MSI sensor score равно 20 и более.

Мутационная Нагрузка: 20.6 мутаций/Мб (Высокая)

Микросателлитная нестабильность: отрицательный (не обнаружено микросателлитной нестабильности) (MSI скор: 5)

СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ (SNV/indel/CNV)

AARSD1	ABCB1	ABCC2	ABL1	ABL2	ACVR1	ACVR1B	ADH1B	AGO2	AIP	AKT1
AKT2	AKT3	ALDH2	ALK	ALOX12B	AMER1	ANKRD11	APC	AR	ARAF	ARFRP1
ARID1A	ARID1B	ARID2	ARID5B	ASCL4	ASXL1	ASXL2	ATAD1	ATF1	ATIC	ATM
ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXIN2	AXL	B2M	BABAM1	BAD	BAI3
BAK1	BAP1	BARD1	BAX	BBC3	BCL10	BCL2	BCL2L1	BCL2L11	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BCR	BIRC3	BLM	BMP1A	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRD7

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобlastома

ID XXXXX-XXXX

BRINP3	BRIP1	BTG1	BTG2	BTK	BUB1B	C8orf34	CALR	CARD11	CARM1	CASC1
CASP8	CBFB	CBL	CBLB	CBR3	CCN6	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD22
CD274	CD276	CD70	CD74	CD79A	CD79B	CDA	CDC42	CDC73	CDH1	CDK10
CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN1C	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA
CENPA	CEP57	CHD1	CHD2	CHD4	CHD8	CHEK1	CHEK2	CIC	CLIP4	CREBBP
CRKL	CRLF2	CSDE1	CSF1R	CSF3R	CSMD1	CSMD3	CTCF	CTLA4	CTNNA1	CTNNA1
CUL3	CUL4A	CUX1	CXCR4	CYLD	CYP17A1	CYP19A1	CYP1B1	CYP2A13	CYP2A6	CYP2A7
CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	CYSLTR2	DAXX	DCUN1D1	DDR1
DDR2	DENND1A	DHFR	DICER1	DIS3	DLL3	DNAJB1	DNMT1	DNMT3A	DNMT3B	DOT1L
DPYD	DROSHA	DTL	DUSP2	DUSP4	E2F3	EED	EGFL7	EGFR	EIF1AX	EIF4A2
EIF4E	ELF3	EMSY	EP300	EPAS1	EPCAM	EPHA2	EPHA3	EPHA5	EPHA7	EPHB1
EPHB4	EPHB6	ERBB2	ERBB2IP	ERBB3	ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERCC5
ERF	ERG	ERRFI1	ESR1	ETV1	ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1	EXT1	EXT2
EZH1	EZH2	EZR	FAM175A	FAM46C	FAM58A	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCE	FANCF
FANCG	FANCI	FANCL	FANCM	FAS	FAT1	FAT2	FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14
FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGF7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH
FIP1L1	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXA1	FOXL2	FOXO1	FOXP1	FRG1	FRS2
FRY	FUBP1	FYN	G6PC	GABRA6	GALNT12	GATA1	GATA2	GATA3	GATA4	GATA6
GEN1	GGH	GID4	GLI1	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GPS2	GRB7	GREM1
GRIN2A	GRM3	GRM8	GSK3B	GSTM1	GSTM4	GSTP1	GSTT1	GULP1	H3-3A	H3C1
H3C10	H3C11	H3C12	H3C13	H3C14	H3C2	H3C3	H3C4	H3C6	H3C7	H3C8
H3F3B	H3F3C	HDAC1	HDAC2	HDAC9	HGF	HIST1H1C	HIST1H2B	HIST3H3	HLA-A	HLA-B
HLA-C	HNF1A	HNF1B	HOXB13	HRAS	HSD3B1	HSP90AA1	ICOSLG	ID3	IDH1	IDH2

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

IFNA6	IFNB1	IFNE	IFNG	IFNGR1	IFNGR2	IGF1	IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1
IKZF3	IL10	IL7R	INHA	INHBA	INPP4A	INPP4B	INPPL1	INSR	IRF2	IRF4
IRS1	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JARID2	JUN	KAT6A	KDM5A	KDM5C	KDM6A
KDR	KEAP1	KEL	KIF1B	KIT	KITLG	KLF4	KLHL6	KLLN	KMT2A	KMT2B
KMT2C	KMT2D	KNSTRN	KRAS	LATS1	LATS2	LETM1	LETM2	LHCGR	LM01	LRP1B
LTK	LYN	LYRM5	LZTR1	MAF	MAGI2	MALT1	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1
MAP3K13	MAP3K14	MAP3K4	MAP4K3	MAPK1	MAPK3	MAPKAP1	MAX	MCL1	MDC1	MDM2
MDM4	MECOM	MED12	MEF2B	MEN1	MERTK	MET	MGA	MGMT	MITF	MKNK1
MLH1	MLH3	MLLT1	MLLT3	MLLT4	MPL	MRE11A	MS4A1	MSH2	MSH3	MSH6
MSI1	MSI2	MST1	MST1R	MTAP	MTHFR	MTOR	MUTYH	MYB	MYC	MYCL
MYCN	MYD88	MYH9	MYOD1	N4BP2L1	N4BP2L2	NAT1	NAV3	NBN	NBR1	NCOA3
NCOR1	NCOR2	NEGR1	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NKX3-1	NOP10	NOTCH1
NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NPM1	NQO1	NRAS	NRG1	NSD1	NSD2	NSD3	NT5C2
NTHL1	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUF2	NUP93	NUTM1	ORAOV1	P2RY8	PAK1	PAK3
PAK7	PALB2	PALLD	PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PCDH11X	PCK1
PDCD1	PDCD1LG2	PDE11A	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PDPK1	PGAP3	PGR	PHOX2B	PIK3C2B
PIK3C2G	PIK3C3	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CD	PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PIK3R3	PIM1	PKHD1
PLAG1	PLCB4	PLCG2	PLK1	PLK2	PMAIP1	PMS1	PMS2	PNRC1	POLD1	POLD3
POLE	POLH	POT1	PPARD	PPARG	PPM1D	PPP2R1A	PPP2R2A	PPP4R2	PPP6C	PRDM1
PRDM14	PREX2	PRF1	PRKACA	PRKAR1A	PRKCI	PRKD1	PRKDC	PRSS1	PRSS3	PTCH1
PTCH2	PTEN	PTGES3L	PTK2	PTP4A1	PTPN11	PTPN13	PTPRD	PTPRO	PTPRS	PTPRT
QKI	RAB35	RAC1	RAC2	RAC3	RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D
RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RARG	RASA1	RASGEF1A	RB1	RBM10	RCBTB2	RECQL

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобlastома

ID XXXXX-XXXX

RECQL4	REL	RELN	RET	RFWD2	RHEB	RHOA	RICTOR	RINT1	RIT1	RND2
RNF43	ROS1	RPA1	RPL27	RPS6KA4	RPS6KB2	RPTOR	RRAGC	RRAS	RRAS2	RRM1
RSP02	RTEL1	RUNDC1	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	RYBP	SBDS	SDC4	SDHA	SDHAF2
SDHB	SDHC	SDHD	SEPTIN9	SERPINB3	SERPINB4	SESN1	SESN2	SESN3	SETBP1	SETD2
SETD8	SF3B1	SGK1	SH2B3	SH2D1A	SHOC2	SHQ1	SKP2	SLC19A1	SLC34A2	SLC3A2
SLIT1	SLIT2	SLX4	SMAD2	SMAD3	SMAD4	SMAD7	SMARCA4	SMARCB1	SMARCD1	SMO
SMYD3	SNCAIP	SOCS1	SOS1	SOX10	SOX17	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SPRED1
SPRY4	SPTA1	SRC	SRSF2	SRY	STAG2	STARD3	STAT3	STAT4	STAT5A	STAT5B
STK11	STK19	STK40	STMN1	SUFU	SUZ12	SYK	TACC3	TAF1	TAP1	TAP2
TBX3	TCEB1	TCF3	TCF7L2	TEK	TEKT4	TERC	TERT	TET1	TET2	TGFBR1
TGFBR2	THADA	TIPARP	TMEM106A	TMEM127	TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF11	TNFRSF14	TNFRSF19	TNFSF11
TOP1	TOP2A	TP53	TP53BP1	TP63	TPMT	TRAF2	TRAF7	TRIM58	TRPC5	TSC1
TSC2	TSHR	TTF1	TUBB3	TYMS	TYRO3	U2AF1	UGT1A1	UMPS	UPF1	VAMP2
VAT1	VEGFA	VEGFB	VHL	VTCN1	WAS	WRN	WT1	WWTR1	XIAP	XPA
XPC	XPO1	XRCC1	XRCC2	XRCC3	YAP1	YES1	ZAR1L	ZBTB16	ZBTB2	ZFHX3
ZMAT3	ZNF2	ZNF217	ZNF703	ZNRF3						

СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ (перестройки)

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4	ETV5	ETV6
EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A(ML)	MSH2	MYB	MYC	NOTCH2
NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1	RARA	RET	ROS1	RSP02	SDC4	SLC34A2
TMPPSS2										

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXXX

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ



Клинически значимых молекулярных альтераций не обнаружено



Обнаружена клинически значимая молекулярная альтерация с уровнем доказательности III, IV или R2, либо альтерация, являющаяся критерием включения в клиническое исследование, либо известная онкогенная альтерация



Обнаружена клинически значимая молекулярная альтерация с уровнем доказательности I, II или R1, или предположительно наследственный патогенный вариант в гене, ассоциированный с наследственными онкологическими синдромами

ОТЧЕТ О КАЧЕСТВЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Средняя кратность покрытия областей: **788x**

Доля целевых областей с кратностью покрытия более x20: **99.9%**

Количество целевых областей с кратностью покрытия менее x20: **Нет**

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

В данном разделе приводятся все обнаруженные соматические варианты. Также в случае обнаружения могут быть приведены варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими синдромами. Вначале в алфавитном порядке приведены клинически значимые варианты, для которых даны описания. Далее в алфавитном порядке приведены варианты с неизвестной клинической значимостью.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВАРИАНТЫ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
EGFR (15/28)	chr7:55233037C>T c.1787C>T p.Pro596Leu	1380	22%

В образце обнаружен вариант гена EGFR p.Pro596Leu (ENST00000275493) с частотой альтернативного аллеля 22%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1477025000). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0003977%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV51779162). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген EGFR кодирует трансмембранный белок, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста человека. Активирующие варианты, амплификации и некоторые структурные варианты EGFR (например, EGFRvIII) приводят к гиперактивации сигналинга в путях RAS-MAPK-ERK, PI3K-AKT-mTOR и JAK-STAT, что провоцирует избыточную пролиферацию клеток, повышение их инвазивного потенциала и неоангиогенез (Gazdar, 2009; Seshacharyulu et al., 2012; An et al., 2018). Активирующие варианты и амплификации EGFR ассоциированы с потенциальной эффективностью низкомолекулярных ингибиторов EGFR и анти-EGFR моноклональных антител (Gazdar, 2009; Maron et al., 2018).

Функциональные исследования обнаруженного варианта свидетельствуют об активирующем эффекте варианта (Ng et al., 2019). Вариант расположен во внеклеточном домене белка, в известном сайте рекуррентного мутагенеза, однако вне 19-21 экзонов белка и тирозинкиназного домена, в котором располагаются известные таргетируемые мутации, актуальные для лечения тирозинкиназными ингибиторами в раке легкого. В авторитетных базах данных (OncoKb) вариант интерпретирован как активирующий.

В связи с приведенными свидетельствами в пользу активирующего эффекта, вариант рассматривается как клинически значимый в отношении терапии ингибиторами сигнального пути EGFR (см. раздел "Навигатор по клиническим исследованиям").

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
MSH3 (7/24)	chr5:79970914CA>C c.1148del p.Lys383ArgfsTer32	765	39%

В образце обнаружен вариант гена MSH3 p.Lys383ArgfsTer32 (ENST00000265081) с частотой альтернативного аллеля 39%. Вариант приводит к делеции одного нуклеотида в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs587776701). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.001209%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный). Секвенирование по Сэнгеру от 19.01.2026 не подтвердило наследственный статус варианта. Таким образом, вариант является соматическим.

Ген опухолевой супрессии MSH3 кодирует белок, образующий вместе с белком MSH2 гетеродимер MutSB, являющийся компонентом системы репарации неправильно спаренных оснований (MMR). Потеря функции и повреждающие варианты MSH3 могут приводить к геномной нестабильности, являющейся фактором канцерогенеза (Haugen et al., 2009), и при наличии определенных факторов могут вносить вклад в формирование дефицита системы репарации неспаренных оснований, который может привести к высокой мутационной нагрузке, ассоциированной с эффективностью иммунотерапии (Park et al., 2013; Luchini et al., 2013). Наследственные варианты гена MSH3 ассоциированы с развитием MSH3-ассоциированного наследственного онкосиндрома (аутосомно-доминантный тип наследования) и могут приводить к развитию следующих онкологических заболеваний: колоректальный рак.

Вариант приводит к образованию стоп-кодона и потенциально преждевременной остановке синтеза белка, то есть является потенциально нуль-вариантом. Прочие известные варианты, расположенные после сайта исследуемого варианта, свидетельствуют о том, что вариант является нуль-вариантом. В авторитетных базах данных (ClinVar) вариант интерпретирован как повреждающий/вероятно повреждающий. Вариант описан совместно со вторым вариантом MSH3 у двух родственников с множественными колоректальными полипами, колоректальным раком и другими видами рака (Adam et al., 2016).

В связи с приведенными свидетельствами, а также высокой мутационной нагрузкой, вариант рассматривается как повреждающий и клинически значимый в отношении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (подробнее см. раздел "Навигатор по клиническим исследованиям"). В соответствии с совокупностью приведенных свидетельств в пользу патогенности, вариант классифицирован как патогенный в отношении указанного выше наследственного заболевания (и соответствующего типа наследования).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
NF1 (28/58)	chr17:29562656CTGTT>C c.3739_3742del p.Phe1247IlefsTer18	573	59%

В образце обнаружен вариант гена NF1 p.Phe1247IlefsTer18 (ENST00000358273) с частотой альтернативного аллеля 59%. Вариант приводит к делеции четырех нуклеотидов в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1064794276). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии NF1 кодирует белок, способный активировать RAS ГТФазы (HRAS, KRAS и NRAS) (Gutmann et al., 1991). Взаимодействие с NF1 приводит к стабилизации ГТФазной активности RAS, переводя протоонкоген RAS в неактивное ГДФ-связанное состояние (Ahmadian et al., 1997). Потеря функции NF1 в следствие мутаций приводит к повышению количества активной формы RAS, что влечет за собой активацию нижележащих каскадов MAPK/ERK и PI3K, способствующих пролиферации и выживаемости опухолевых клеток (Downward et al., 2003). Согласно результатам доклинических и клинических исследований, делетирующие варианты NF1 ассоциированы с потенциальной эффективностью ингибиторов MEK (Nissan et al., 2014).

Вариант приводит к образованию стоп-кодона и потенциально преждевременной остановке синтеза белка, то есть является потенциально нуль-вариантом. Прочие известные варианты, расположенные после сайта исследуемого варианта, свидетельствуют о том, что вариант является нуль-вариантом. В авторитетных базах данных (ClinVar) вариант интерпретирован как повреждающий. Варианты в гене NF1 встречаются в соматическом статусе у 13% пациентов с глиомами (cbioportal).

В связи с приведенными свидетельствами, вариант рассматривается как повреждающий и клинически значимый в отношении терапии ингибиторами MEK (подробнее см. разделы "Описание результатов" и "Навигатор по клиническим исследованиям").

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
PTEN (5/9)	chr10:89692901G>A c.385G>A p.Gly129Arg	394	72%

В образце обнаружен вариант гена PTEN p.Gly129Arg (ENST00000371953) с частотой альтернативного аллеля 72%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV64288557). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии PTEN кодирует фосфатазу, играющую роль негативного регулятора онкогенного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (Chalhoub et al., 2009). Делетирующие варианты PTEN приводят к активации этого пути, что приводит к избыточной пролиферации и выживаемости клеток, и ассоциированы с потенциальной эффективностью ингибиторов AKT и PI3K (Dillon and Miller, 2014).

Функциональные исследования в отношении обнаруженного варианта свидетельствуют о его повреждающем эффекте за счет снижения фосфатазной активности (Furnari et al., 1998; Rodríguez-Escudero et al., 2011; Spinelli et al., 2015; Chao et al., 2020; Post et al., 2020). Вариант расположен в функционально значимом фосфатазном домене, в известном сайте рекуррентного мутагенеза. Методы *in silico* оценки остаточной функции вариантного белка (CADD, PROVEAN, SIFT, MutPred, MetaLR, MutationTaster, FathmmMKLcoding) сходятся в предсказании повреждающего эффекта варианта. Физико-химические свойства аминокислот (Grantham score: 125) различаются умеренно. В авторитетных базах данных (ClinVar; OncoKb) вариант интерпретирован как повреждающий.

В связи с приведенными свидетельствами в пользу повреждающего эффекта, вариант рассматривается как клинически значимый в отношении терапии ингибиторами PI3K/AKT/mTOR (см. разделы "Описание результатов", "Навигатор по клиническим исследованиям").

Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
Не выявлены			

Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
Не выявлены			

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

ВАРИАНТЫ С НЕИЗВЕСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
ABCB1 (7/29)	chr7:87196161C>T c.470G>A p.Arg157Gln	2109	21%

В образце обнаружен вариант гена ABCB1 p.Arg157Gln (ENST00000265724) с частотой альтернативного аллеля 21%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs202002337]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.001193%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC [COSV99713868]. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген ABCB1 кодирует эффлюксную помпу - мембранный белок, ответственный за выкачку из клетки инородных веществ. Альтерации ABCB1 могут влиять на эффективность лекарственной терапии онкологических заболеваний [Engle & Kumar, 2022; Zawadska et al., 2020].

ANKRD11 (9/13)	chr16:89349930C>T c.3020G>A p.Arg1007Gln	1050	41%
----------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена ANKRD11 p.Arg1007Gln (ENST00000301030) с частотой альтернативного аллеля 41%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs919092415]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0003983%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC [COSV56364986]. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
AXIN2 (11/11)	chr17:63526105G>A c.2521C>T p.Arg841Trp	882	39%

В образце обнаружен вариант гена AXIN2 p.Arg841Trp (ENST00000307078) с частотой альтернативного аллеля 39%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs527766429]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.001988%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV105127912). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии AXIN2 кодирует белок, играющий роль негативного регулятора сигнального пути Wnt/β-катенин, ассоциированного с канцерогенезом (Jho et al., 2002). Повреждающие варианты AXIN2 могут приводить к дисфункции системы репарации неправильно спаренных оснований и к повышению клеточной подвижности и инвазивности, способствуя развитию и прогрессии злокачественных новообразований (Liu et al., 2000; Olsen et al., 2013).

CD274 (3/7)	chr9:5457262G>A c.236G>A p.Ser79Asn	872	27%
-------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена CD274 p.Ser79Asn (ENST00000381577) с частотой альтернативного аллеля 27%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген CD274 кодирует PD-L1 - лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 - ключевую мишень противоопухолевой иммунотерапии из класса ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Амплификация CD274 может быть ассоциирована с потенциальной эффективностью анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител (Goodman et al., 2018; Lagos et al., 2020).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
CSF3R (11/17)	chr1:36935322TG>T c.1404del p.Ser469AlafsTer22	452	41%

В образце обнаружен вариант гена CSF3R p.Ser469AlafsTer22 (ENST00000373103) с частотой альтернативного аллеля 41%. Вариант приводит к делеции одного нуклеотида в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs747437399). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.000398%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген CSF3R кодирует рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора - белок, участвующий в регуляции активности различных сигнальных путей, включая ассоциированные с канцерогенезом: JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, MEK/ERK. Активирующие варианты CSF3R могут приводить к гиперактивации этих путей, способствуя развитию злокачественных новообразований (Rohrbaugh et al., 2017; Zhang et al., 2018).

CYP2C19 (3/9)	chr10:96535188C>T c.373C>T p.Arg125Cys	683	65%
---------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена CYP2C19 p.Arg125Cys (ENST00000371321) с частотой альтернативного аллеля 65%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs200150287). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.001193%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии CYP2C19 кодирует белок, являющийся компонентом системы цитохромов P450 и ответственный за метаболизацию токсичных химических соединений, в том числе - лекарственных средств. Повреждающие варианты этого гена ассоциированы с повышенным риском развития и прогрессии злокачественных новообразований, однако причины этой ассоциации до конца не изучены (Ashida et al., 2018; Berradi et al., 2021).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
DNMT1 (4/41)	chr19:10291083TG>T c.387del p.Lys130AsnfsTer31	808	30%

В образце обнаружен вариант гена DNMT1 p.Lys130AsnfsTer31 (ENST00000359526) с частотой альтернативного аллеля 30%. Вариант приводит к делеции одного нуклеотида в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

DNMT1 (29/41)	chr19:10254526C>A c.3032G>T p.Arg1011Leu	815	30%
---------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена DNMT1 p.Arg1011Leu (ENST00000359526) с частотой альтернативного аллеля 30%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

DNMT3B (6/23)	chr20:31375051G>A c.448G>A p.Ala150Thr	742	45%
---------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена DNMT3B p.Ala150Thr (ENST00000328111) с частотой альтернативного аллеля 45%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
EZR (7/14)	chr6:159204565C>A c.685G>T p.Glu229Ter	681	36%

В образце обнаружен вариант гена EZR p.Glu229Ter (ENST00000367075) с частотой альтернативного аллеля 36%. Вариант приводит к образованию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка (нонсенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген EZR кодирует эзрин (цитовиллин) - белок цитоскелета, локализованный на поверхности клеточной мембраны, участвующий в регуляции клеточной подвижности и межклеточной адгезии и взаимодействующий с ассоциированным с канцерогенезом сигнальным путем PI3K/AKT/mTOR. Гиперэкспрессия EZR приводит к избыточной клеточной подвижности и инвазивности, способствуя метастазированию злокачественных новообразований (Song et al., 2020; Xu & Zhang, 2021).

FAT1 (25/27)	chr4:187518255C>T c.12439G>A p.Gly4147Ser	790	38%
--------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена FAT1 p.Gly4147Ser (ENST00000441802) с частотой альтернативного аллеля 38%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1193578774). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии FAT1 кодирует кадгерин, участвующий в регуляции активности различных сигнальных путей, включая ассоциированные с канцерогенезом: MEK/ERK, Wnt/ β -catenin, Hippo. Повреждающие варианты, потеря функции FAT1 приводит к избыточной подвижности и инвазивности клеток, способствуя прогрессии и метастазированию злокачественных новообразований (Peng et al., 2021).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
FAT2 (9/23)	chr5:150922133C>T c.8555G>A p.Ser2852Asn	1135	32%

В образце обнаружен вариант гена FAT2 p.Ser2852Asn (ENST00000261800) с частотой альтернативного аллеля 32%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

GRM3 (2/6)	chr7:86394663C>T c.202C>T p.Arg68Cys	1974	22%
------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена GRM3 p.Arg68Cys (ENST00000361669) с частотой альтернативного аллеля 22%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs200125543]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0003988%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV64475667). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген GRM3 кодирует метаболитный глутаматный рецептор-3, участвующий в регуляции активности сигнального TGFβ-пути, ассоциированного с канцерогенезом. Гиперэкспрессия GRM3 может вызывать субстрат-независимый рост клеток, их избыточную пролиферацию, подвижность и инвазивность, способствуя развитию, прогрессии и метастазированию злокачественных новообразований (Yi et al., 2017; Chen et al., 2017).

H3-3A (3/3)	chr1:226259118C>T c.349C>T p.Arg117Cys	575	26%
-------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена H3-3A p.Arg117Cys (ENST00000366813) с частотой альтернативного аллеля 26%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs1171447710]. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
HGF (14/18)	chr7:81336664C>T c.1558G>A p.Gly520Arg	1137	21%

В образце обнаружен вариант гена HGF p.Gly520Arg (ENST00000222390) с частотой альтернативного аллеля 21%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1789455193). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV55954682). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген HGF кодирует фактор роста гепатоцитов, играющий роль лиганда тирозиновой киназы c-met, участвующей в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости, а также эпителиально-мезенхимального перехода. Гиперэкспрессия HGF может приводить к избыточной клеточной пролиферации, выживаемости, подвижности и инвазивности, способствуя развитию, прогрессии и метастазированию злокачественных новообразований (Fu et al., 2021; Huang et al., 2020).

HIST3H3 (1/1)	chr1:228612752G>A c.275C>T p.Ala92Val	935	39%
---------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена HIST3H3 p.Ala92Val (ENST00000366696) с частотой альтернативного аллеля 39%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV64210591). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
JAK3 (14/24)	chr19:17946759G>C c.1888C>G p.Gln630Glu	687	31%

В образце обнаружен вариант гена JAK3 p.Gln630Glu (ENST00000458235) с частотой альтернативного аллеля 31%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген JAK3 кодирует белок, относящийся к семейству Янус-киназ - внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые передают опосредованные цитокинами сигналы через путь JAK/STAT, важный для регуляции иммунного ответа, деления и дифференцировки клеток, а также взаимодействующий с участвующими в канцерогенезе путями PI3K/AKT/mTOR и MAPK/ERK (Rawlings et al., 2004). JAK3 является одним из ключевых компонентов системы регуляции лимфопоэза, поэтому различные варианты этого гена могут приводить как к иммунодефициту, так и к лейкемии или лимфомам (Raivola et al., 2018). Активирующие варианты JAK3 могут быть ассоциированы с потенциальной эффективностью JAK ингибиторов и иммунотерапии (Li et al., 2017; Nairismagi et al., 2018).

KLHL6 (3/7)	chr3:183226233C>T c.523G>A p.Val175Ile	926	34%
-------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена KLHL6 p.Val175Ile (ENST00000341319) с частотой альтернативного аллеля 34%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs139840151). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.006775%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный).

Протоонкоген KLHL6 кодирует белок из семейства Kelch, участвующий в регуляции активности ряда сигнальных путей, включая ассоциированный с канцерогенезом NFκB (AACR, 2018). В миелолимфоидных неоплазиях KLHL6 играет роль гена опухолевой супрессии, однако в солидных опухолях показано, что гиперэкспрессия KLHL6 приводит к избыточной клеточной пролиферации, выживаемости, подвижности и инвазивности, способствуя развитию злокачественного новообразования (Deng et al., 2017).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
KLHL6 (4/7)	chr3:183217436C>G c.1089G>C p.Glu363Asp	539	49%

В образце обнаружен вариант гена KLHL6 p.Glu363Asp (ENST00000341319) с частотой альтернативного аллеля 49%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген KLHL6 кодирует белок из семейства Kelch, участвующий в регуляции активности ряда сигнальных путей, включая ассоциированный с канцерогенезом NFκB (AACR, 2018). В миелолимфоидных неоплазиях KLHL6 играет роль гена опухолевой супрессии, однако в солидных опухолях показано, что гиперэкспрессия KLHL6 приводит к избыточной клеточной пролиферации, выживаемости, подвижности и инвазивности, способствуя развитию злокачественного новообразования (Deng et al., 2017).

KMT2C (46/59)	chr7:151853089C>T c.11866G>A p.Asp3956Asn	2083	21%
---------------	---	------	-----

В образце обнаружен вариант гена KMT2C p.Asp3956Asn (ENST00000262189) с частотой альтернативного аллеля 21%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии KMT2C (MLL3) кодирует ядерный белок, обладающий метилтрансферазной активностью и являющийся компонентом комплекса ASCOM, обеспечивающего активацию энхансеров (Wang et al., 2021), приводящую к интенсификации экспрессии генов, участвующих в негативной регуляции миграции и пролиферации клеток (Zheng et al., 2021). Снижение активности KMT2C может приводить к индукции канцерогенеза. Кроме того, потеря функции KMT2C может приводить к эпигенетической дерегуляции различных процессов, включая рецепцию стероидных гормонов и репарацию ДНК. В доклинических исследованиях было показано, что клетки рака молочной железы с потерей функции KMT2C резистентны к действию антагонистов рецепторов эстрогена - фулвестранта и тамоксифена (Stauffer et al., 2021), а повреждающие варианты KMT2C ассоциированы с чувствительностью к PARP-ингибиторам в солидных опухолях (Chang et al., 2021; Rampias et al., 2019), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
LZTR1 (8/21)	chr22:21344765G>A с.742G>A p.Gly248Arg	792	42%

В образце обнаружен вариант гена LZTR1 p.Gly248Arg (ENST00000215739) с частотой альтернативного аллеля 42%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV53144758). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии LZTR1 кодирует белок, участвующий в регуляции деградации протоонкогенных Ras-белков - ключевых компонентов ассоциированного с канцерогенезом сигнального пути RAS/MEK/ERK. Потеря функции LZTR1 может приводить к избыточной пролиферации клеток, способствуя развитию злокачественных новообразований (Palanivel et al., 2022; Abe et al., 2019; Wang et al., 2020).

MERTK (19/19)	chr2:112786404C>T с.2963C>T p.Ala988Val	997	29%
---------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена MERTK p.Ala988Val (ENST00000295408) с частотой альтернативного аллеля 29%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген MERTK кодирует рецепторную тирозинкиназу, участвующую в поддержании гомеостаза тканей и их регенерации, а также в регуляции активности различных сигнальных путей, включая ассоциированные с канцерогенезом: PI3K/AKT/mTOR, MEK/ERK. В опухолях гиперэкспрессия MERTK может приводить к повышению пролиферации, выживаемости, подвижности и инвазивности клеток, способствуя прогрессии злокачественного новообразования (Huelse et al., 2020).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
MYB (16/16)	chr6:135539102G>A c.2270G>A p.Arg757Gln	609	51%

В образце обнаружен вариант гена MYB p.Arg757Gln (ENST00000341911) с частотой альтернативного аллеля 51%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs753515419]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.002794%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген MYB кодирует транскрипционный фактор c-myb, участвующий в регуляции клеточной пролиферации, миграции и апоптоза. Активирующие варианты, перестройки и гиперэкспрессия MYB могут приводить к избыточной пролиферации, выживаемости и подвижности клеток, способствуя развитию и прогрессии злокачественных новообразований [Ciciro & Sala, 2021].

NOTCH3 (30/33)	chr19:15276714G>A c.5551C>T p.Arg1851Cys	1079	27%
----------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена NOTCH3 p.Arg1851Cys (ENST00000263388) с частотой альтернативного аллеля 27%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs376590511]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0003981%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV105038464). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген NOTCH3 может играть как роль протоонкогена, так и роль опухолевого супрессора. Он кодирует трансмембранный рецептор из семейства Notch, представители которого принимают участие в регуляции клеточного роста, пролиферации, выживаемости и метаболизма. В отличие от NOTCH1 и NOTCH2 ген NOTCH3 экспрессируется преимущественно перicyтами и клетками гладкой мускулатуры, а не повсеместно. Приобретение функции NOTCH3 ассоциировано с развитием лимфоидных и миелоидных неоплазий, в то время как потеря функции, повреждающие и ноль-варианты NOTCH3, приводящие к нарушению передачи сигналов микроокружения, являются факторами развития солидных опухолей [Aster et al., 2017].

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
PIK3CG (2/11)	chr7:106508718G>T c.712G>T p.Asp238Tyr	1350	48%

В образце обнаружен вариант гена PIK3CG p.Asp238Tyr (ENST00000359195) с частотой альтернативного аллеля 48%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs149432307]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0003982%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген PIK3CG кодирует компонент ассоциированного с канцерогенезом сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, взаимодействующий также с Notch-путем, также ассоциированным с канцерогенезом. Гиперэкспрессия PIK3CG может приводить к избыточной пролиферации, росту и подвижности клеток, способствуя развитию и прогрессии злокачественных новообразований (Chung et al., 2020; Chen et al., 2015).

PIK3R3 (3/10)	chr1:46543276TAC>T c.223_224del p.Val75LysfsTer2	656	40%
---------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена PIK3R3 p.Val75LysfsTer2 (ENST00000262741) с частотой альтернативного аллеля 40%. Вариант приводит к делеции двух нуклеотидов в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
PTPRD (9/43)	chr9:8733811G>GAGC c.30_32dup p.Leu12dup	390	27%

В образце обнаружен вариант гена PTPRD p.Leu12dup (ENST00000381196) с частотой альтернативного аллеля 27%. Вариант приводит к вставке одной аминокислоты в первичной последовательности белка без изменения рамки чтения гена. Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.004404%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии PTPRD кодирует тирозиную фосфатазу, участвующую в регуляции активности различных сигнальных путей, включая ассоциированные с канцерогенезом JAK/STAT и WNT/-β-катенин. Потеря функции, повреждающие варианты PTPRD приводят к избыточной клеточной выживаемости, подвижности и инвазивности, способствуя прогрессии злокачественных новообразований (Veeriah et al., 2009; Lin et al., 2021).

SERPINB4 (7/8)	chr18:61306439C>T c.748G>A p.Glu250Lys	1025	46%
----------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена SERPINB4 p.Glu250Lys (ENST00000341074) с частотой альтернативного аллеля 46%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs868227362). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV61984277). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

TCF7L2 (9/14)	chr10:114910810C>T c.929C>T p.Pro310Leu	635	74%
---------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена TCF7L2 p.Pro310Leu (ENST00000543371) с частотой альтернативного аллеля 74%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs752843698). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0007953%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV53346560). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
TERT (1/16)	chr5:1294951C>T c.154G>A p.Ala52Thr	373	33%

В образце обнаружен вариант гена TERT p.Ala52Thr (ENST00000310581) с частотой альтернативного аллеля 33%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген TERT кодирует обратную транскриптазу теломеразы - белок, играющий роль каталитической субъединицы теломеразы, позволяющей ей удлинять теломеры хромосом. Онкогенная активация TERT может приводить к повышению активности теломеразы, что обеспечит иммортализацию малигнизирующихся клеток, позволяя им преодолеть предел Хейфлика и уйти от апоптоза (Sundin et al., 2012). Активирующие варианты TERT ассоциированы с развитием различных типов рака, являются негативным прогностическим фактором при глиобластомах (Pekmezci et al., 2017) и могут быть ассоциированы с потенциальной эффективностью mTOR ингибиторов (Yaswen et al., 2015) и иммунотерапии (Li et al., 2020), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

TERT	chr5:1295250G>A c.-146C>T	122	32%
------	------------------------------	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена TERT c.-146C>T (ENST00000310581) с частотой альтернативного аллеля 32%. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1561215364). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSM1716559). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген TERT кодирует обратную транскриптазу теломеразы - белок, играющий роль каталитической субъединицы теломеразы, позволяющей ей удлинять теломеры хромосом. Онкогенная активация TERT может приводить к повышению активности теломеразы, что обеспечит иммортализацию малигнизирующихся клеток, позволяя им преодолеть предел Хейфлика и уйти от апоптоза (Sundin et al., 2012). Активирующие варианты TERT ассоциированы с развитием различных типов рака, являются негативным прогностическим фактором при глиобластомах (Pekmezci et al., 2017) и могут быть ассоциированы с потенциальной эффективностью mTOR ингибиторов (Yaswen et al., 2015) и иммунотерапии (Li et al., 2020), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
TERT (2/16)	chr5:1293800C>T c.1201G>A p.Ala401Thr	980	42%

В образце обнаружен вариант гена TERT p.Ala401Thr (ENST00000310581) с частотой альтернативного аллеля 42%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs370887827). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0005383%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV57217768). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген TERT кодирует обратную транскриптазу теломеразы - белок, играющий роль каталитической субъединицы теломеразы, позволяющей ей удлинять теломеры хромосом. Онкогенная активация TERT может приводить к повышению активности теломеразы, что обеспечит иммортализацию малигнизирующихся клеток, позволяя им преодолеть предел Хейфлика и уйти от апоптоза (Sundin et al., 2012). Активирующие варианты TERT ассоциированы с развитием различных типов рака, являются негативным прогностическим фактором при глиобластомах (Pekmezci et al., 2017) и могут быть ассоциированы с потенциальной эффективностью mTOR ингибиторов (Yaswen et al., 2015) и иммунотерапии (Li et al., 2020), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

TOP1 (7/21)	chr20:39709867TAGA> T c.504_506del p.Glu169del	371	25%
-------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена TOP1 p.Glu169del (ENST00000361337) с частотой альтернативного аллеля 25%. Вариант приводит к делеции одной аминокислоты в первичной последовательности белка без изменения рамки чтения гена. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs748165145). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.001612%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген TOP1 может играть роль как протоонкогена, так и гена опухолевой супрессии. Он кодирует топоизомеразу 1 - фермент, устраняющий суперспирализацию ДНК, меняя ее топологию, путем внесения одноцепочечных разрывов. Как потеря функции TOP1 вследствие повреждающих или делегирующих вариантов, так и ее приобретение вследствие гиперэкспрессии могут приводить к геномной нестабильности, являющийся одним из драйверов канцерогенеза (Reijns et al., 2022; Bjornsti et al., 2019; Fragola et al., 2020; Cho et al., 2018; Tuduri et al., 2009).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
ABCC2	делеция	1358	0.5x

В образце обнаружена делеция участка 10-й хромосомы, содержащего ген ABCC2. Ген ABCC2 кодирует белок из семейства ABC-транспортёров, ответственных за транспорт различных веществ через клеточную мембрану. Некоторые варианты и гиперэкспрессия ABCC2 могут быть ассоциированы с повышенным риском канцерогенеза и лекарственной устойчивостью опухолей (Eitan et al., 2019; Chen et al., 2020; Andersen et al., 2015).

CYP19A1	делеция	1002	1x
---------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 15-й хромосомы, содержащего ген CYP19A1.

CYP1B1	делеция	1146	1x
--------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 2-й хромосомы, содержащего ген CYP1B1. Протоонкоген CYP2C19 кодирует белок, являющийся компонентом системы цитохромов P450, ответственный за метаболизацию канцерогенов и принимающий участие в регуляции различных метаболических путей, включая путь метаболизма эстрогенов. Гиперэкспрессия и активирующие варианты CYP1B1 приводят к образованию канцерогенных форм эстрогенов, способствуя развитию злокачественных новообразований (Li et al., 2017; Alsubait et al., 2020).

FGF7	делеция	1073	1x
------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 15-й хромосомы, содержащего ген FGF7. Протоонкоген FGF7 кодирует фактор роста кератиноцитов - белок, который относится к факторам роста фибробластов и является лигандом рецептора FGFR2, участвуя в регуляции пролиферации, дифференцировки, инвазии и миграции клеток - в том числе через ассоциированный с канцерогенезом сигнальный путь MEK/ERK. Гиперэкспрессия FGF7 может способствовать иммортализации клеток, повышению их подвижности, провоцируя прогрессию злокачественных новообразований, их метастазирование (Xie et al., 2020; Huang et al., 2017).

GGH	делеция	1324	1x
-----	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 8-й хромосомы, содержащего ген GGH.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
IGF1R	делеция	2516	1x

В образце обнаружена делеция участка 15-й хромосомы, содержащего ген IGF1R. Протоонкоген IGF1R кодирует трансмембранный рецептор инсулин-подобного фактора роста, относящийся к рецепторным тирозинкиназам и являющийся негативным регулятором апоптоза и позитивным регулятором дифференцировки и пролиферации клеток, передавая соответствующие сигналы от инсулина и инсулин-подобного фактора роста по ассоциированным с канцерогенезом сигнальным путям PI3K-AKT-mTOR и RAS-RAF-MEK-ERK. Гиперэкспрессия IGF1R может приводить к субстрат-независимому росту клеток, являющемуся фактором их злокачественной трансформации, а также через активацию пути JAK-STAT-EMT повышать инвазивную способность опухолевых клеток, внося вклад в развитие метастаз, и повышать выживаемость опухолевых клеток, реализуя антиапоптотический потенциал. Гиперэкспрессия IGF1R ассоциирована с резистентностью к EGFR-ингибиторам, так как IGF1R может брать на себя функции заблокированных EGFR, передавая сигнал активации соответствующим сигнальным путям (Hua et al., 2020; Chen et al., 2013; Lee et al., 2015; Ma et al., 2016).

KAT6A	делеция	1000	1x
-------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 8-й хромосомы, содержащего ген KAT6A. Протоонкоген KAT6A кодирует гистоновую ацетилтрансферазу, участвующую в эпигенетической регуляции транскрипции. Гиперэкспрессия KAT6A может привести к гиперактивации некоторых ассоциированных с канцерогенезом сигнальных путей, включая путь Wnt/β-катенин, вызывая избыточную клеточную пролиферацию и выживаемость, что способствует развитию злокачественных новообразований (Liu et al., 2021; Yan et al., 2022).

MAF	делеция	1107	1x
-----	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 16-й хромосомы, содержащего ген MAF. Протоонкоген MAF кодирует транскрипционный фактор c-maf, выступающий в роли контрольной точки опосредованного активностью макрофагов иммунного ответа (Liu et al., 2020), взаимодействующий с сигнальными путями PI3K/AKT/mTOR и MEK/ERK, ассоциированных с канцерогенезом (Wang et al., 2018). Амплификации MAF могут способствовать метастазированию злокачественных новообразований (Pavlovic et al., 2015).

MDC1	делеция	1112	1x
------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 6-й хромосомы, содержащего ген MDC1.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
MYOD1	делеция	1042	1x

В образце обнаружена делеция участка 11-й хромосомы, содержащего ген MYOD1.

SDHD	делеция	1016	1x
------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 11-й хромосомы, содержащего ген SDHD. Ген опухолевой супрессии SDHD кодирует сукцинатдегидрогеназу - важный фермент цикла трикарбоновых кислот и важный компонент электрон-транспортной цепи. Повреждающие варианты SDHD могут приводить к метаболическим изменениям, вызывая, например, гипоксию, что способствует злокачественной трансформации клеток (Shuvalov et al., 2021).

ZNF2	делеция	1192	1x
------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 2-й хромосомы, содержащего ген ZNF2.

Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
Не выявлены			

Идентификатор образца: XXXXX
Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
ID XXXXX-XXXXX

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Морфологическая картина с учетом анамнеза может соответствовать глиобластоме с мезенхимальной/саркоматозной метаплазией (не исключаются посттерапевтические изменения), WHO G IV, что соответствует клиническому диагнозу. Гетерогенность не выявлена.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

Доставлено 2 готовых гистологических препарата под маркировкой №XXXXX, XXXXX.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

В исследованном материале среди глиальной ткани определяется рост четко отграниченной опухоли, построенной из веретеновидных клеток с вытянутыми ядрами, определяются мелкие кровоизлияния, полнокровные сосуды, отложения гемосидерина, скопления пенистых клеток. Митотическая активность высокая.

XXXXX. Опухолевая ткань представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 90%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы не определяются.

XXXXX. Опухолевая ткань представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 50%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы не определяются.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: глиобластома

ID XXXXX-XXXX

TERT ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ВЫЯВЛЕНА ЗАМЕНА С.-146С>Т).

Метод исследования: Секвенирование по Сенгеру

Материал: Жидкая кровь с ЭДТА (XXXXX-XXXXX), Парафиновые блоки (XXXXX)

Назначение: Анализ промотора гена TERT (поиск мутаций С250Т, С228Т) методом секвенирования по Сенгеру.

Заключение:

Выявлена однонуклеотидная замена с.-146С>Т (chr5:1,295,250; NM_198253.3).

MGMT ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (МЕТИЛИРОВАНИЕ ВЫЯВЛЕНО)

Метод исследования: Метилчувствительная ПЦР

Материал: Жидкая кровь с ЭДТА (XXXXX-XXXXX), Парафиновые блоки (XXXXX)

Назначение: Анализ метилирования гена MGMT (материал опухоли).

Заключение:

Выявлено метилирование гена MGMT.

КОДЕЛЕЦИЯ 1p/19q ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ (КОДЕЛЕЦИЯ НЕ ВЫЯВЛЕНА)

Метод исследования: MSA

Материал: Жидкая кровь с ЭДТА (XXXXX-XXXXX), Парафиновые блоки (XXXXX)

Назначение: Определение делеции локусов 1p, 19q - 6 маркеров (материал опухоли и кровь из вены).

Заключение:

Сочетанная потеря гетерозиготности локусов 1p/19q не выявлена.

Идентификатор образца: XXXXX
Диагноз: глиобластома

Дата забора образца: XX.XX.XXXX
ID XXXXX-XXXX

MSH3 ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ

Секвенирование по Сэнгеру от XX.XX.XXXX не подтвердило наследственный статус варианта. Таким образом, вариант является соматическим.

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Метод исследования: Прямое секвенирование
Направительный диагноз: hg19; chr5:79970914CA>C; MSH3; rs587776701
Направление: Выявление нуклеотидной замены chr5:79970914CA>C
Ген: MSH3
Геномная сборка: hg19

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом прямого автоматического секвенирования был исследован ген MSH3. Нуклеотидная замена chr5:79970914CA>C не обнаружена.

- AL-Eitan, L. N., Rababa'h, D. M., Alghamdi, M. A., & Khasawneh, R. H. (2019). Role of Four ABC Transporter Genes in Pharmacogenetic Susceptibility to Breast Cancer in Jordanian Patients. *Journal of Oncology*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/6425708>
- Abe, T., Umeki, I., Kanno, S., Inoue, S., Niihori, T., & Aoki, Y. (2019). LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases. *Cell Death & Differentiation*, 27(3), 1023–1035. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0395-5>
- Ahmadian, M. R., Stege, P., Scheffzek, K., & Wittinghofer, A. (1997). Confirmation of the arginine-finger hypothesis for the GAP-stimulated GTP-hydrolysis reaction of Ras. *Nature Structural Biology*, 4(9), 686–689. <https://doi.org/10.1038/nsb0997-686>
- Allen, C. E., Eckstein, O., Williams, P. M., Roy-Chowdhuri, S., Patton, D. R., Coffey, B., Reid, J. M., Piao, J., Saguilig, L., Alonzo, T. A., Berg, S. L., Jaju, A., Fox, E., Hawkins, D. S., Mooney, M. M., Takebe, N., Tricoli, J. V., Janeway, K. A., Seibel, N., & Parsons, D. W. (2021). Selumetinib in patients with tumors with MAPK pathway alterations: Results from Arm E of the NCI-COG pediatric MATCH trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 10008–10008. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.10008
- Alsubait, A., Aldossary, W., Rashid, M., Algamdi, A., & Alrfaei, B. M. (2020). CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer. *Journal of Cancer*, 11(16), 4652–4661. <https://doi.org/10.7150/jca.42669>
- An, Z., Aksoy, O., Zheng, T., Fan, Q.-W., & Weiss, W. A. (2018). Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*, 37(12), 1561–1575. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0045-7>
- Andersen, V., Vogel, L. K., Kopp, T. I., Sæbø, M., Nonboe, A. W., Hamfjord, J., Kure, E. H., & Vogel, U. (2015). High ABCG2 and Low ABCG2 Gene Expression Are Early Events in the Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence. *PLOS ONE*, 10(3), e0119255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119255>
- André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y.-S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A.-S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., & Juric, D. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813904>
- Ashida, R., Okamura, Y., Ohshima, K., Kakuda, Y., Uesaka, K., Sugiura, T., Ito, T., Yamamoto, Y., Sugino, T., Urakami, K., Kushihara, M., & Yamaguchi, K. (2018). The down-regulation of the CYP2C19 gene is associated with aggressive tumor potential and the poorer recurrence-free survival of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 9(31), 22058–22068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25178>
- Astolfi, A., Fiore, M., Melchionda, F., Indio, V., Bertuccio, S. N., & Pession, A. (2019). BCOR involvement in cancer. *Epigenomics*, 11(7), 835–855. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0195>
- Aubry, A., Galiacy, S., & Allouche, M. (2019). Targeting ALK in Cancer: Therapeutic Potential of Proapoptotic Peptides. *Cancers*, 11(3), 275. <https://doi.org/10.3390/cancers11030275>
- Berradi, H., Kaanane, H., Hassani Idrissi, H., Elkadmiri, N., Benchakroun, N., Benider, A., Izaabel, E. H., & Nadifi, S. (2021). Association of CYP2C19*2/3 gene polymorphism with lung cancer in Moroccan population. *Gene Reports*, 25, 101314. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101314>
- Bjornsti, M.-A., & Kaufmann, S. H. (2019). Topoisomerases and cancer chemotherapy: recent advances and unanswered questions. *F1000Research*, 8, 1704. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20201.1>

- Brett, J. O., Spring, L. M., Bardia, A., & Wander, S. A. (2021). ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01462-3>
- Cappuccio, S., Distefano, M. G., Ghizzoni, V., Fagotti, A., & Scambia, G. (2020). Trametinib response in heavily pretreated high-grade ovarian cancer: One step towards precision medicine. *Gynecologic Oncology Reports*, 32, 100547. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100547>
- Chakravarty, D., Gao, J., Phillips, S., Kundra, R., Zhang, H., Wang, J., Rudolph, J. E., Yaeger, R., Soumerai, T., Nissan, M. H., Chang, M. T., Chandarlapaty, S., Traina, T. A., Paik, P. K., Ho, A. L., Hantash, F. M., Grupe, A., Baxi, S. S., Callahan, M. K., ... Schultz, N. (2017). OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precision Oncology*, 1, 1–16. <https://doi.org/10.1200/po.17.00011>
- Chalhoub, N., & Baker, S. J. (2009). PTEN and the PI3-Kinase Pathway in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4(1), 127–150. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311>
- Chandrasekar, T., Yang, J. C., Gao, A. C., & Evans, C. P. (2015). Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational andrology and urology*, 4(3), 365–380
- Chang, A., Liu, L., Ashby, J. M., Wu, D., Chen, Y., O'Neill, S. S., Huang, S., Wang, J., Wang, G., Cheng, D., Tan, X., Petty, W. J., Pasche, B. C., Xiang, R., Zhang, W., & Sun, P. (2021). Recruitment of KMT2C/MLL3 to DNA Damage Sites Mediates DNA Damage Responses and Regulates PARP Inhibitor Sensitivity in Cancer. *Cancer Research*, 81(12), 3358–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-0688>
- Chen, A., Wang, L., Li, B.-Y., Sherman, J., Ryu, J. E., Hamamura, K., Liu, Y., Nakshatri, H., & Yokota, H. (2017). Reduction in Migratory Phenotype in a Metastasized Breast Cancer Cell Line via Downregulation of S100A4 and GRM3. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03811-9>
- Chen, H. X., & Sharon, E. (2013). IGF-1R as an anti-cancer target--trials and tribulations. *Chinese Journal of Cancer*, 32(5), 242–252. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10263>
- Cicirò, Y., & Sala, A. (2021). MYB oncoproteins: emerging players and potential therapeutic targets in human cancer. *Oncogenesis*, 10(2). <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00309-y>
- Chung, W.-C., Zhou, X., Atfi, A., & Xu, K. (2020). PIK3CG Is a Potential Therapeutic Target in Androgen Receptor-Indifferent Metastatic Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*, 190(11), 2194–2202. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.07.013>
- Chen, S., Li, F., Chai, H., Tao, X., Wang, H., & Ji, A. (2015). miR-502 inhibits cell proliferation and tumor growth in hepatocellular carcinoma through suppressing phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit gamma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 464(2), 500–505. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.168>
- Huelse, J. M., Fridlyand, D. M., Earp, S., DeRyckere, D., & Graham, D. K. (2020). MERTK in cancer therapy: Targeting the receptor tyrosine kinase in tumor cells and the immune system. *Pharmacology & Therapeutics*, 213, 107577. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107577>
- Gutmann, D. H., Wood, D. L., & Collins, F. S. (1991). Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(21), 9658–9662. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.21.9658>

Deng, J., Guo, J., Ma, G., Zhang, H., Sun, D., Hou, Y., Xie, X., Guo, X., Nie, Y., & Liang, H. (2017). Prognostic value of the cancer oncogene Kelch-like 6 in gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 104(13), 1847–1856. <https://doi.org/10.1002/bjs.10628>

Dillon, L., & Miller, T. (2014). Therapeutic Targeting of Cancers with Loss of PTEN Function. *Current Drug Targets*, 15(1), 65–79. <https://doi.org/10.2174/1389450114666140106100909>

Engle, K., & Kumar, G. (2022). Cancer multidrug-resistance reversal by ABCB1 inhibition: A recent update. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 239, 114542. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114542>

Fragola, G., Mabb, A. M., Taylor-Blake, B., Niehaus, J. K., Chronister, W. D., Mao, H., Simon, J. M., Yuan, H., Li, Z., McConnell, M. J., & Zylka, M. J. (2020). Deletion of Topoisomerase 1 in excitatory neurons causes genomic instability and early onset neurodegeneration. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15794-9>

Fu, J., Su, X., Li, Z., Deng, L., Liu, X., Feng, X., & Peng, J. (2021). HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence. *Oncogene*, 40(28), 4625–4651. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01863-w>

Furnari FB, Huang HJ, Cavenee WK. The phosphoinositol phosphatase activity of PTEN mediates a serum-sensitive G1 growth arrest in glioma cells. *Cancer Res*. 1998;58(22):5002-5008.

Gaillard, S., Gay, L. M., Steiner, M., Andreano, K., Davidson, B. A., Havrilesky, L. J., Secord, A. A., Valea, F. A., Colon-Otero, G., Zajchowski, D. A., Chang, C.-Y., McDonnell, D. P., Berchuck, A., & Elvin, J. A. (2018). Assessment of activating estrogen receptor 1 (ESR1) mutations in gynecologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15_suppl), 5590–5590. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.5590

Gao W, Li W, Xiao T, Liu XS, Kaelin WG Jr. Inactivation of the PBRM1 tumor suppressor gene amplifies the HIF-response in VHL-/- clear cell renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 31;114(5):1027-1032. doi: 10.1073/pnas.1619726114

Gazdar, A. F. (2009). Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 28(S1), S24–S31. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.198>

Goodman, A. M., Piccioni, D., Kato, S., Boichard, A., Wang, H.-Y., Frampton, G., Lippman, S. M., Connelly, C., Fabrizio, D., Miller, V., Sicklick, J. K., & Kurzrock, R. (2018). Prevalence of PDL1 Amplification and Preliminary Response to Immune Checkpoint Blockade in Solid Tumors. *JAMA Oncology*, 4(9), 1237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1701>

Gossage, L., Eisen, T., & Maher, E. R. (2014). VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nature Reviews Cancer*, 15(1), 55–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3844>

Grisham, R. N., Vergote, I., Banerjee, S. N., Drill, E. N., Fabbro, M., Mirza, M. R., Romero, I., Coleman, R. L., Oza, A. M., Hilpert, F., Moore, K. N., Westermann, A. M., Aghajanian, C., Scambia, G., Boyd, A. P., Cantey-Kiser, J., O'Malley, D. M., Farley, J. H., Colombo, N., & Monk, B. J. (2021). Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physicians choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 5519–5519. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5519

Jho, E., Zhang, T., Domon, C., Joo, C.-K., Freund, J.-N., & Costantini, F. (2002). Wnt/β-Catenin/Tcf Signaling Induces the Transcription of Axin2, a Negative Regulator of the Signaling Pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 22(4), 1172–1183. <https://doi.org/10.1128/mcb.22.4.1172-1183.2002>

- Hartman, M. L., & Czyz, M. (2014). MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(7), 1249–1260. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1791-0>
- Haugen, A. C., Goel, A., Yamada, K., Marra, G., Nguyen, T.-P., Nagasaka, T., Kanazawa, S., Koike, J., Kikuchi, Y., Zhong, X., Arita, M., Shibuya, K., Oshimura, M., Hemmi, H., Boland, C. R., & Koi, M. (2008). Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Research*, 68(20), 8465–8472. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0002>
- Holla, V. R., Elamin, Y. Y., Bailey, A. M., Johnson, A. M., Litzzenburger, B. C., Khotskaya, Y. B., Sanchez, N. S., Zeng, J., Shufean, M. A., Shaw, K. R., Mendelsohn, J., Mills, G. B., Meric-Bernstam, F., & Simon, G. R. (2017). ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. *Molecular Case Studies*, 3(1), a001115. <https://doi.org/10.1101/mcs.a001115>
- Hua, H., Kong, Q., Yin, J., Zhang, J., & Jiang, Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>
- Huang, J., Yu, J., Tu, L., Huang, N., Li, H., & Luo, Y. (2019). Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Glioma: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Frontiers in Oncology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00506>
- Huang, T., Wang, L., Liu, D., Li, P., Xiong, H., Zhuang, L., Sun, L., Yuan, X., & Qiu, H. (2017). FGF7/FGFR2 signal promotes invasion and migration in human gastric cancer through upregulation of thrombospondin-1. *International Journal of Oncology*, 50(5), 1501–1512. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3927>
- Huang, X., Li, E., Shen, H., Wang, X., Tang, T., Zhang, X., Xu, J., Tang, Z., Guo, C., Bai, X., & Liang, T. (2020). Targeting the HGF/MET Axis in Cancer Therapy: Challenges in Resistance and Opportunities for Improvement. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00152>
- Jaiswal, B. S., Kljavin, N. M., Stawiski, E. W., Chan, E., Parikh, C., Durinck, S., Chaudhuri, S., Pujara, K., Guillory, J., Edgar, K. A., Janakiraman, V., Scholz, R.-P., Bowman, K. K., Lorenzo, M., Li, H., Wu, J., Yuan, W., Peters, B. A., Kan, Z., ... Seshagiri, S. (2013). Oncogenic ERBB3 Mutations in Human Cancers. *Cancer Cell*, 23(5), 603–617. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.012>
- Jung, C., Kim, R.-S., Zhang, H.-J., Lee, S.-J., & Jeng, M.-H. (2004). HOXB13 Induces Growth Suppression of Prostate Cancer Cells as a Repressor of Hormone-Activated Androgen Receptor Signaling. *Cancer Research*, 64(24), 9185–9192. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-1330>
- Kang, J. M., Park, S., Kim, S. J., Hong, H. Y., Jeong, J., Kim, H.-S., & Kim, S.-J. (2012). CBL enhances breast tumor formation by inhibiting tumor suppressive activity of TGF- β signaling. *Oncogene*, 31(50), 5123–5131. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.18>
- Kelch-Like Protein 6 Negatively Regulates NF- κ B Activation in Lymphoma. (2018). *Cancer Discovery*, 8(6), OF23–OF23. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-rw2018-075>
- Komaki, M., Asakura, A., Rudnicki, M. A., Sodek, J., & Cheifetz, S. (2004). MyoD enhances BMP7-induced osteogenic differentiation of myogenic cell cultures. *Journal of Cell Science*, 117(8), 1457–1468. <https://doi.org/10.1242/jcs.00965>
- Kriegsman, B. A., Vangala, P., Chen, B. J., Meraner, P., Brass, A. L., Garber, M., & Rock, K. L. (2019). Frequent Loss of IRF2 in Cancers Leads to Immune Evasion through Decreased MHC Class I Antigen Presentation and Increased PD-L1 Expression. *The Journal of Immunology*, 203(7), 1999–2010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900475>

- Lai, H.-Z., Han, J.-R., Fu, X., Ren, Y.-F., Li, Z.-H., & You, F.-M. (2022). Targeted Approaches to HER2-Low Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *Cancers*, 14(15), 3774. <https://doi.org/10.3390/cancers14153774>
- Lee, Y., Wang, Y., James, M., Jeong, J. H., & You, M. (2015). Inhibition of IGF1R signaling abrogates resistance to afatinib (BIBW2992) in EGFR T790M mutant lung cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*, 55(5), 991–1001. <https://doi.org/10.1002/mc.22342>
- Li, F., Zhu, W., & Gonzalez, F. J. (2017). Potential role of CYP1B1 in the development and treatment of metabolic diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 178, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.007>
- Li, H., Li, J., Zhang, C., Zhang, C., & Wang, H. (2020). TERT mutations correlate with higher TMB value and unique tumor microenvironment and may be a potential biomarker for antiCTLA4 treatment. *Cancer Medicine*, 9(19), 7151–7160. <https://doi.org/10.1002/cam4.3376>
- Li, J. W. Y., Hua, X., Reidy-Lagunes, D., & Untch, B. R. (2018). MENIN loss as a tissue-specific driver of tumorigenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 469, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.032>
- Li, M. M., Datto, M., Duncavage, E. J., Kulkarni, S., Lindeman, N. I., Roy, S., Tsimberidou, A. M., Vnencak-Jones, C. L., Wolff, D. J., Younes, A., & Nikiforova, M. N. (2017). Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 19(1), 4–23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
- Li, S. D., Ma, M., Li, H., Waluszko, A., Sidorenko, T., Schadt, E. E., Zhang, D. Y., Chen, R., & Ye, F. (2017). Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications. *Genome Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0478-1>
- Li, Y., Ke, Q., Shao, Y., Zhu, G., Li, Y., Geng, N., Jin, F., & Li, F. (2015). GATA1 induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through PAK5 oncogenic signaling. *Oncotarget*, 6(6), 4345–4356. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2999>
- Lin, Y., Zhou, X., Yang, K., Chen, Y., Wang, L., Luo, W., Li, Y., Liao, J., Zhou, Y., Lei, Y., Zhang, Y., Wu, D., & Cai, L. (2021). Protein tyrosine phosphatase receptor type D gene promotes radiosensitivity via STAT3 dephosphorylation in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*, 40(17), 3101–3117. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01768-8>
- Linehan, W. M., Rubin, J. S., & Bottaro, D. P. (2009). VHL loss of function and its impact on oncogenic signaling networks in clear cell renal cell carcinoma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(4), 753–756. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.09.024>
- Liu, M., Tong, Z., Ding, C., Luo, F., Wu, S., Wu, C., Albeituni, S., He, L., Hu, X., Tieri, D., Rouchka, E. C., Hamada, M., Takahashi, S., Gibb, A. A., Kloecker, G., Zhang, H., Bousamra, M., Hill, B. G., Zhang, X., & Yan, J. (2020). Transcription factor c-Maf is a checkpoint that programs macrophages in lung cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 2081–2096. <https://doi.org/10.1172/jci131335>
- Luchini, C., Bibeau, F., Ligtenberg, M. J. L., Singh, N., Nottegar, A., Bosse, T., Miller, R., Riaz, N., Douillard, J.-Y., Andre, F., & Scarpa, A. (2019). ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*, 30(8), 1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>

Lyle, C. L., Belghasem, M., & Chitalia, V. C. (2019). c-Cbl: An Important Regulator and a Target in Angiogenesis and Tumorigenesis. *Cells*, 8(5), 498. <https://doi.org/10.3390/cells8050498>

Liu, W., Dong, X., Mai, M., Seelan, R. S., Taniguchi, K., Krishnadath, K. K., Halling, K. C., Cunningham, J. M., Qian, C., Christensen, E., Roche, P. C., Smith, D. I., & Thibodeau, S. N. (2000). Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nature Genetics*, 26(2), 146–147. <https://doi.org/10.1038/79859>

Ma, Y., Tang, N., Thompson, R. C., Mobley, B. C., Clark, S. W., Sarkaria, J. N., & Wang, J. (2016). InsR/IGF1R Pathway Mediates Resistance to EGFR Inhibitors in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 22(7), 1767–1776. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1677>

Marabelle, A., Fakih, M., Lopez, J., Shah, M., Shapira-Frommer, R., Nakagawa, K., Chung, H. C., Kindler, H. L., Lopez-Martin, J. A., Miller, W. H., Italiano, A., Kao, S., Piha-Paul, S. A., Delord, J.-P., McWilliams, R. R., Fabrizio, D. A., Aurora-Garg, D., Xu, L., Jin, F., ... Bang, Y.-J. (2020). Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Oncology*, 21(10), 1353–1365. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9)

Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J.-P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A. R., Piha-Paul, S. A., Doi, T., Gao, B., Chung, H. C., Lopez-Martin, J., Bang, Y.-J., Frommer, R. S., Shah, M., Gori, R., ... Diaz Jr, L. A. (2020). Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1–10. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02105>

Maron, S. B., Alpert, L., Kwak, H. A., Lomnicki, S., Chase, L., Xu, D., O'Day, E., Nagy, R. J., Lanman, R. B., Cecchi, F., Hembrough, T., Schrock, A., Hart, J., Xiao, S.-Y., Setia, N., & Catenacci, D. V. T. (2018). Targeted Therapies for Targeted Populations: Anti-EGFR Treatment for EGFR-Amplified Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, 8(6), 696–713. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1260>

Mateo, J., Chakravarty, D., Dienstmann, R., Jezdic, S., Gonzalez-Perez, A., Lopez-Bigas, N., Ng, C. K. Y., Bedard, P. L., Tortora, G., Douillard, J.-Y., Van Allen, E. M., Schultz, N., Swanton, C., André, F., & Puzstai, L. (2018). A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*, 29(9), 1895–1902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>

Matsuda, M., Miyagawa, K., Takahashi, M., Fukuda, T., Kataoka, T., Asahara, T., Inui, H., Watatani, M., Yasutomi, M., Kamada, N., Dohi, K., & Kamiya, K. (1999). Mutations in the RAD54 recombination gene in primary cancers. *Oncogene*, 18(22), 3427–3430. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202692>

McGranahan, N., Furness, A. J. S., Rosenthal, R., Ramskov, S., Lyngaa, R., Saini, S. K., Jamal-Hanjani, M., Wilson, G. A., Birkbak, N. J., Hiley, C. T., Watkins, T. B. K., Shafi, S., Murugaesu, N., Mitter, R., Akarca, A. U., Linares, J., Marafioti, T., Henry, J. Y., Van Allen, E. M., ... Swanton, C. (2016). Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*, 351(6280), 1463–1469. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>

Meiri, E., Garrett-Mayer, E., Halabi, S., Mangat, P. K., Shrestha, S., Ahn, E. R., Osayameh, O., Perla, V., & Schilsky, R. L. (2020). Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(4_suppl), 133–133. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.133

Merino, D. M., McShane, L. M., Fabrizio, D., Funari, V., Chen, S.-J., White, J. R., Wenz, P., Baden, J., Barrett, J. C., Chaudhary, R., Chen, L., Chen, W. (Sting), Cheng, J.-H., Cyanam, D., Dickey, J. S., Gupta, V., Hellmann, M., Helman, E., Li, Y., ... Allen, J. (2020). Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1), e000147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000147>

- Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., Westphalen, C. B., Barlesi, F., Lolkema, M. P., Normanno, N., Scarpa, A., Robson, M., Meric-Bernstam, F., Wagle, N., Stenzinger, A., Bonastre, J., Bayle, A., Michiels, S., Bièche, I., Rouleau, E., Jezdic, S., Douillard, J.-Y., ... André, F. (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*, 31(11), 1491–1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
- Mouron, S., Manso, L., Caleiras, E., Rodriguez-Peralto, J. L., Rueda, O. M., Caldas, C., Colomer, R., Quintela-Fandino, M., & Bueno, M. J. (2021). FGFR1 amplification or overexpression and hormonal resistance in luminal breast cancer: rationale for a triple blockade of ER, CDK4/6, and FGFR1. *Breast Cancer Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01398-8>
- Nagabushan, S., Lau, L. M. S., Barahona, P., Wong, M., Sherstyuk, A., Marshall, G. M., Tyrrell, V., Wegner, E. A., Ekert, P. G., Cowley, M. J., Mayoh, C., Trahair, T. N., Crowe, P., Anazodo, A., & Ziegler, D. S. (2021). Efficacy of MEK inhibition in a recurrent malignant peripheral nerve sheath tumor. *Npj Precision Oncology*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00145-8>
- Nairismañgi, M.-L., Gerritsen, M. E., Li, Z. M., Wijaya, G. C., Chia, B. K. H., Laurensia, Y., Lim, J. Q., Yeoh, K. W., Yao, X. S., Pang, W. L., Bisconte, A., Hill, R. J., Bradshaw, J. M., Huang, D., Song, T. L. L., Ng, C. C. Y., Rajasegaran, V., Tang, T., Tang, Q. Q., ... Tan, J. (2018). Oncogenic activation of JAK3-STAT signaling confers clinical sensitivity to PRN371, a novel selective and potent JAK3 inhibitor, in natural killer/T-cell lymphoma. *Leukemia*, 32(5), 1147–1156. <https://doi.org/10.1038/s41375-017-0004-x>
- Nissan, M. H., Pratilas, C. A., Jones, A. M., Ramirez, R., Won, H., Liu, C., Tiwari, S., Kong, L., Hanrahan, A. J., Yao, Z., Merghoub, T., Ribas, A., Chapman, P. B., Yaeger, R., Taylor, B. S., Schultz, N., Berger, M. F., Rosen, N., & Solit, D. B. (2014). Loss of NF1 in Cutaneous Melanoma Is Associated with RAS Activation and MEK Dependence. *Cancer Research*, 74(8), 2340–2350. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2625>
- Norris, J. D., Chang, C.-Y., Wittmann, B. M., Kunder, R. S., Cui, H., Fan, D., Joseph, J. D., & McDonnell, D. P. (2009). The Homeodomain Protein HOXB13 Regulates the Cellular Response to Androgens. *Molecular Cell*, 36(3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
- Noskova, H., Kyr, M., Pal, K., Merta, T., Mudry, P., Polaskova, K., Ivkovic, T. C., Adamcova, S., Hornakova, T., Jezova, M., Kren, L., Sterba, J., & Slaby, O. (2020). Assessment of Tumor Mutational Burden in Pediatric Tumors by Real-Life Whole-Exome Sequencing and In Silico Simulation of Targeted Gene Panels: How the Choice of Method Could Affect the Clinical Decision? *Cancers*, 12(1), 230. <https://doi.org/10.3390/cancers12010230>
- Olsen, A. K., Coskun, M., Bzorek, M., Kristensen, M. H., Danielsen, E. T., Jørgensen, S., Olsen, J., Engel, U., Holck, S., & Troelsen, J. T. (2013). Regulation of APC and AXIN2 expression by intestinal tumor suppressor CDX2 in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 34(6), 1361–1369. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt037>
- Palanivel, C., Chaudhary, N., Seshacharyulu, P., Cox, J. L., Yan, Y., Batra, S. K., & Ouellette, M. M. (2022). The GSK3 kinase and LZTR1 protein regulate the stability of Ras family proteins and the proliferation of pancreatic cancer cells. *Neoplasia*, 25, 28–40. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.01.002>
- Park, J. M., Huang, S., Tougeron, D., & Sinicrope, F. A. (2013). MSH3 Mismatch Repair Protein Regulates Sensitivity to Cytotoxic Drugs and a Histone Deacetylase Inhibitor in Human Colon Carcinoma Cells. *PLoS ONE*, 8(5), e65369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065369>
- Pavlovic, M., Arnal-Estapé, A., Rojo, F., Bellmunt, A., Tarragona, M., Guiu, M., Planet, E., Garcia-Albéniz, X., Morales, M., Urosevic, J., Gawrzak, S., Rovira, A., Prat, A., Nonell, L., Lluch, A., Jean-Mairet, J., Coleman, R., Albanell, J., & Gomis, R. R. (2015). Enhanced MAF Oncogene Expression and Breast Cancer Bone Metastasis. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(12), djv256. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv256>

Pekmezci, M., Rice, T., Molinaro, A. M., Walsh, K. M., Decker, P. A., Hansen, H., Sicotte, H., Kollmeyer, T. M., McCoy, L. S., Sarkar, G., Perry, A., Giannini, C., Tihan, T., Berger, M. S., Wiemels, J. L., Bracci, P. M., Eckel-Passow, J. E., Lachance, D. H., Clarke, J., ... Wrensch, M. R. (2017). Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathologica*, 133(6), 1001–1016. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1690-1>

Peng, Z., Gong, Y., & Liang, X. (2021). Role of FAT1 in health and disease (Review). *Oncology Letters*, 21(5). <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12659>

Piscuoglio, S., Ng, C. K. Y., Weigelt, B., Chandarlapaty, S., & Reis-Filho, J. S. (2018). ESR1 and endocrine therapy resistance: more than just mutations. *Annals of Oncology*, 29(4), 787–789. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy081>

Py, C., Christinat, Y., Kreutzfeldt, M., McKee, T. A., Dietrich, P.-Y., & Tsantoulis, P. (2018). Response of NF1-Mutated Melanoma to an MEK Inhibitor. *JCO Precision Oncology*, 2, 1–11. <https://doi.org/10.1200/po.18.00028>

Raivola, J., Hammarén, H. M., Virtanen, A. T., Bulleeraz, V., Ward, A. C., & Silvennoinen, O. (2018). Hyperactivation of Oncogenic JAK3 Mutants Depend on ATP Binding to the Pseudokinase Domain. *Frontiers in Oncology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00560>

Reijns, M. A. M., Parry, D. A., Williams, T. C., Nadeu, F., Hindshaw, R. L., Rios Szwed, D. O., Nicholson, M. D., Carroll, P., Boyle, S., Royo, R., Cornish, A. J., Xiang, H., Ridout, K., Ambrose, J. C., Arumugam, P., Bevers, R., Bleda, M., Boardman-Pretty, F., ... Boustred, C. R. (2022). Signatures of TOP1 transcription-associated mutagenesis in cancer and germline. *Nature*, 602(7898), 623–631. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04403-y>

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

Rohrbaugh, S., Kesarwani, M., Kincaid, Z., Huber, E., Leddonne, J., Siddiqui, Z., Khalifa, Y., Komurov, K., Grimes, H. L., & Azam, M. (2016). Enhanced MAPK signaling is essential for CSF3R-induced leukemia. *Leukemia*, 31(8), 1770–1778. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.376>

Samstein, R. M., Lee, C.-H., Shoushtari, A. N., Hellmann, M. D., Shen, R., Janjigian, Y. Y., Barron, D. A., Zehir, A., Jordan, E. J., Omuro, A., Kaley, T. J., Kendall, S. M., Motzer, R. J., Hakimi, A. A., Voss, M. H., Russo, P., Rosenberg, J., Iyer, G., Bochner, B. H., ... Morris, L. G. T. (2019). Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics*, 51(2), 202–206. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8>

Schlam, I., & Swain, S. M. (2021). HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *Npj Breast Cancer*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>

Seshacharyulu, P., Ponnusamy, M. P., Haridas, D., Jain, M., Ganti, A. K., & Batra, S. K. (2012). Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(1), 15–31. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.648617>

Shuvalov, O., Daks, A., Fedorova, O., Petukhov, A., & Barlev, N. (2021). Linking Metabolic Reprogramming, Plasticity and Tumor Progression. *Cancers*, 13(4), 762. <https://doi.org/10.3390/cancers13040762>

Song, Y., Ma, X., Zhang, M., Wang, M., Wang, G., Ye, Y., & Xia, W. (2020). Ezrin Mediates Invasion and Metastasis in Tumorigenesis: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.588801>

Stenehjem, D. D., Hahn, A. W., Gill, D. M., Albertson, D., Gowrishankar, B., Merriman, J., Agarwal, A. M., Thodima, V., Harrington, E. B., Au, T. H., Maughan, B. L., Houldsworth, J., Pal, S. K., & Agarwal, N. (2019). Predictive genomic markers of response to VEGF targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *PLOS ONE*, 14(1), e0210415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210415>

Sulkowski, P. L., Corso, C. D., Robinson, N. D., Scanlon, S. E., Purshouse, K. R., Bai, H., Liu, Y., Sundaram, R. K., Hegan, D. C., Fons, N. R., Breuer, G. A., Song, Y., Mishra-Gorur, K., De Feyter, H. M., de Graaf, R. A., Surovtseva, Y. V., Kachman, M., Halene, S., Günel, M., ... Bindra, R. S. (2017). 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Science Translational Medicine*, 9(375). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2463>

Sundin, T., & Hentosh, P. (2012). InTERTesting association between telomerase, mTOR and phytochemicals. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 14. <https://doi.org/10.1017/erm.2012.1>

Suurmeijer AJ, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Huang HY, Fletcher CD, Antonescu CR. The histologic spectrum of soft tissue spindle cell tumors with NTRK3 gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Nov;58(11):739-746. doi: 10.1002/gcc.22767

Szybowska, P., Kostas, M., Wesche, J., Wiedlocha, A., & Haugsten, E. M. (2019). Cancer Mutations in FGFR2 Prevent a Negative Feedback Loop Mediated by the ERK1/2 Pathway. *Cells*, 8(6), 518. <https://doi.org/10.3390/cells8060518>

Stauffer, K. M., Elion, D. L., Cook, R. S., & Stricker, T. (2021). MLL3 is a de novo cause of endocrine therapy resistance. *Cancer Medicine*, 10(21), 7692–7711. <https://doi.org/10.1002/cam4.4285>

Tuduri, S., Crabbé, L., Conti, C., Tourrière, H., Holtgreve-Grez, H., Jauch, A., Pantesco, V., De Vos, J., Thomas, A., Theillet, C., Pommier, Y., Tazi, J., Coquelle, A., & Pasero, P. (2009). Topoisomerase I suppresses genomic instability by preventing interference between replication and transcription. *Nature Cell Biology*, 11(11), 1315–1324. <https://doi.org/10.1038/ncb1984>

Turner, N., Pearson, A., Sharpe, R., Lambros, M., Geyer, F., Lopez-Garcia, M. A., Natrajan, R., Marchio, C., Iorns, E., Mackay, A., Gillett, C., Grigoriadis, A., Tutt, A., Reis-Filho, J. S., & Ashworth, A. (2010). FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Research*, 70(5), 2085–2094. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-3746>

Vaccaro, G. M., Rothe, M., Mangat, P. K., Garrett-Mayer, E., Hwang, J. J., Alese, O. B., Khalil, M. F., Hameed, M. K., Duvivier, H. L., Cannon, T. L., Grantham, G. N., Halabi, S., & Schilsky, R. L. (2022). Nivolumab plus ipilimumab (N+I) in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (hTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. *Journal of Clinical Oncology*, 40(4_suppl), 107–107. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.107

Veeriah, S., Brennan, C., Meng, S., Singh, B., Fagin, J. A., Solit, D. B., Paty, P. B., Rohle, D., Vivanco, I., Chmielecki, J., Pao, W., Ladanyi, M., Gerald, W. L., Liaw, L., Cloughesy, T. C., Mischel, P. S., Sander, C., Taylor, B., Schultz, N., ... Chan, T. A. (2009). The tyrosine phosphatase PTPRD is a tumor suppressor that is frequently inactivated and mutated in glioblastoma and other human cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(23), 9435–9440. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900571106>

Vokes, N. I., Liu, D., Ricciuti, B., Jimenez-Aguilar, E., Rizvi, H., Dietlein, F., He, M. X., Margolis, C. A., Elmarakeby, H. A., Girshman, J., Adeni, A., Sanchez-Vega, F., Schultz, N., Dahlberg, S., Zehir, A., Jänne, P. A., Nishino, M., Umeton, R., Sholl, L. M., ... Awad, M. M. (2019). Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantification and Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precision Oncology*, 3, 1–12. <https://doi.org/10.1200/po.19.00171>

Wang, L., Lyu, Y., Li, Y., Li, K., Wen, H., Feng, C., & Li, N. (2021). ASXL1 promotes adrenocortical carcinoma and is associated with chemoresistance to EDP regimen. *Aging*, 13(18), 22286–22297. <https://doi.org/10.18632/aging.203534>

Wang, Y., Luan, C., Zhang, G., & Sun, C. (2018). The transcription factor cMaf is targeted by mTOR, and regulates the inflammatory response via the TLR4 signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3510>

Wang, Y., Zhang, J., Zhang, P., Zhao, Z., Huang, Q., Yun, D., Chen, J., Chen, H., Wang, C., & Lu, D. (2020). LZTR1 inactivation promotes MAPK/ ERK pathway activation in glioblastoma by stabilizing oncoprotein RIT1. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.989954>

Wisinski, K. B., Flamand, Y., Wilson, M. A., Luke, J. J., Tawbi, H. A., Hong, F., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., Chen, H., Gray, R. J., Li, S., McShane, L. M., Rubinstein, L. V., Patton, D., Williams, P. M., Hamilton, S. R., Behrens, R. J., Pennington, K. P., Conley, B. A., ... Flaherty, K. T. (2023). Trametinib in Patients With NF1-, GNAQ-, or GNA11-Mutant Tumors: Results From the NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (EAY131) Subprotocols S1 and S2. *JCO Precision Oncology*, 7. <https://doi.org/10.1200/po.22.00421>

Wu, C., Peng, S., Pilié, P. G., Geng, C., Park, S., Manyam, G. C., Lu, Y., Yang, G., Tang, Z., Kondraganti, S., Wang, D., Hudgens, C. W., Ledesma, D. A., Marques-Piubelli, M. L., Torres-Cabala, C. A., Curry, J. L., Troncoso, P., Corn, P. G., Broom, B. M., & Thompson, T. C. (2021). PARP and CDK4/6 Inhibitor Combination Therapy Induces Apoptosis and Suppresses Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(9), 1680–1691. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0848>

Xu, J., & Zhang, W. (2021). EZR promotes pancreatic cancer proliferation and metastasis by activating FAK/AKT signaling pathway. *Cancer Cell International*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02222-1>

Yan, F., Li, J., Milosevic, J., Petroni, R., Liu, S., Shi, Z., Yuan, S., Reynaga, J. M., Qi, Y., Rico, J., Yu, S., Liu, Y., Rokudai, S., Palmisiano, N., Meyer, S. E., Sung, P. J., Wan, L., Lan, F., Garcia, B. A., ... Blanco, M. A. (2022). KAT6A and ENL Form an Epigenetic Transcriptional Control Module to Drive Critical Leukemogenic Gene-Expression Programs. *Cancer Discovery*, 12(3), 792–811. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1459>

Yang, Q., Shen, R., Xu, H., Shi, X., Xu, L., Zhang, L., Fan, X., & Jin, X. (2021). Comprehensive analyses of PBRM1 in multiple cancer types and its association with clinical response to immunotherapy and immune infiltrates. *Annals of Translational Medicine*, 9(6), 465–465. <https://doi.org/10.21037/atm-21-289>

Yaswen, P., MacKenzie, K. L., Keith, W. N., Hentosh, P., Rodier, F., Zhu, J., Firestone, G. L., Matheu, A., Carnero, A., Bilstrand, A., Sundin, T., Honoki, K., Fujii, H., Georgakilas, A. G., Amedei, A., Amin, A., Helderich, B., Boosani, C. S., Guha, G., ... Yang, X. (2015). Therapeutic targeting of replicative immortality. *Seminars in Cancer Biology*, 35, S104–S128. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.007>

Yi, H., Geng, L., Black, A., Talmon, G., Berim, L., & Wang, J. (2017). The miR-487b-3p/GRM3/TGFβ signaling axis is an important regulator of colon cancer tumorigenesis. *Oncogene*, 36(24), 3477–3489. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.499>

Yi, J., Liu, C., Tao, Z., Wang, M., Jia, Y., Sang, X., Shen, L., Xue, Y., Jiang, K., Luo, F., Liu, P., & Cheng, H. (2019). MYC status as a determinant of synergistic response to Olaparib and Palbociclib in ovarian cancer. *EBioMedicine*, 43, 225–237. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.027>

- Yu, S., Liu, Q., Han, X., Qin, S., Zhao, W., Li, A., & Wu, K. (2017). Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Experimental Hematology & Oncology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40164-017-0091-4>
- Zawadzka, I., Jeleń, A., Pietrzak, J., Żebrowska-Nawrocka, M., Michalska, K., Szmajda-Krygier, D., Mirowski, M., Łochowski, M., Kozak, J., & Balcerczak, E. (2020). The impact of ABCB1 gene polymorphism and its expression on non-small-cell lung cancer development, progression and therapy – preliminary report. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63265-4>
- Zehir, A., Benayed, R., Shah, R. H., Syed, A., Middha, S., Kim, H. R., Srinivasan, P., Gao, J., Chakravarty, D., Devlin, S. M., Hellmann, M. D., Barron, D. A., Schram, A. M., Hameed, M., Dogan, S., Ross, D. S., Hechtman, J. F., DeLair, D. F., Yao, J., ... Berger, M. F. (2017). Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature Medicine*, 23(6), 703–713. <https://doi.org/10.1038/nm.4333>
- Zhang, H., Coblenz, C., Watanabe-Smith, K., Means, S., Means, J., Maxson, J. E., & Tyner, J. W. (2018). Gain-of-function mutations in granulocyte colony-stimulating factor receptor (CSF3R) reveal distinct mechanisms of CSF3R activation. *Journal of Biological Chemistry*, 293(19), 7387–7396. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002417>
- Zhang, J., Zhang, F., & Niu, R. (2015). Functions of Shp2 in cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(9), 2075–2083. Portico. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12618>
- Zhou, Q., Huang, J., Zhang, C., Zhao, F., Kim, W., Tu, X., Zhang, Y., Nowsheen, S., Zhu, Q., Deng, M., Chen, Y., Qin, B., Luo, K., Liu, B., Lou, Z., Mutter, R. W., & Yuan, J. (2020). The bromodomain containing protein BRD-9 orchestrates RAD51–RAD54 complex formation and regulates homologous recombination-mediated repair. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16443-x>
- Shuvalov, O., Daks, A., Fedorova, O., Petukhov, A., & Barlev, N. (2021). Linking Metabolic Reprogramming, Plasticity and Tumor Progression. *Cancers*, 13(4), 762. <https://doi.org/10.3390/cancers13040762>
- Liu, W., Zhan, Z., Zhang, M., Sun, B., Shi, Q., Luo, F., Zhang, M., Zhang, W., Hou, Y., Xiao, X., Li, Y., & Feng, H. (2021). KAT6A, a novel regulator of β -catenin, promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COP1. *Theranostics*, 11(13), 6278–6292. <https://doi.org/10.7150/thno.57455>