

Solo Комплекс

# 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 биопсия

Диагноз при обращении:

Рак н/д левого легкого (HER-2/неу негативная (1+ )) cT3N2M1c, IVст. Метастатическое поражение костей скелета. Состояние после трепан-биопсии новообразования н/д левого легкого под УЗ-контролем. 1 курс 1 линии ПХТ по схеме пеметрексед + цисплатин; введение золедроновой кислоты.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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: 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: аденокарцинома легкого

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

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании готового гистологического препарата, маркированного как XXXXX, определяются фрагменты волокнистой соединительной ткани с ростом опухоли в виде железистых структур из атипичных клеток с полиморфными ядрами и обильной цитоплазмой. Гистологическая картина соответствует аденокарциноме.

## ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Амивантамаб + карбоплатин/пеметрексед	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Датопотатамаб дерукстекан*	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Амивантамаб + Лазертиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Гефитиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Осимертиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)

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: аденокарцинома легкого

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

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Эрлотиниб + Рамуцирумаб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Афатиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Лазертиниб*	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Эрлотиниб + Бевацизумаб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Дакомитиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Эрлотиниб	EGFR p.Glu746_Ala750del	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)

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

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## РЕЛЕВАНТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы подобрали 2 наиболее релевантных клинических исследований на основании молекулярного профиля опухоли (подробнее см. раздел “Навигатор по клиническим исследованиям”).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Предиктивные биомаркеры, характерные для исследуемой нозологии

Биомаркер (Тип изменения)	Результат	Метод
ALK (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ALK (перестройки)	отрицательный	NGS
BRAF (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRCA1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRCA2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
EGFR (ген. варианты)	p.Glu746_Ala750del	NGS
ERBB2 (амплификация гена)	отрицательный	NGS
ERBB2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
FGFR1 (амплификация гена) KRAS (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MET (амплификация гена)	отрицательный	NGS
MET (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MLH1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH6 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
NF1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
NTRK1/2/3 (перестройки)	отрицательный	NGS
PIK3CA (ген. варианты)	отрицательный	NGS
PMS2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
RET (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ROS1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ROS1 (перестройки)	отрицательный	NGS
RET (перестройки)	отрицательный	NGS
SMARCA4 (ген. варианты)	p.Arg1192Cys	NGS
Микросателлитная нестабильность	отрицательный (стабильный статус)	NGS
Мутационная нагрузка	низкая (5.1 Мут/Мб)	NGS

---

• Введение .....	3
• Описание результатов .....	6
• Навигатор по клиническим исследованиям .....	18
• Информация о лекарственных средствах .....	20
• Результаты секвенирования .....	23
• Результаты патоморфологического исследования .....	36
• Список литературы .....	37

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

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 (AOP) 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 OncoKB (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  
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: XX.XX.XXXX  
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: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

**IIID - 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).

**IIID - 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 ВБП, 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 ВБП, 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  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ДАТОПОТАМАБ ДЕРУКСТЕКАН

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	NCCN

Наличие делеции в 19 экзоне гена EGFR может являться биомаркером потенциальной эффективности датопотамаб дерукстекана.

В открытом исследовании II фазы TROPION-Lung05 (NCT04484142) приняли участие 137 пациентов с НМРЛ, которые ранее получали по крайней мере три линии терапии. Более половины пациентов (56,9%) имели активирующие варианты EGFR; у 49,6% пациентов были обнаружены делеции экзона 19, варианты L858R и/или варианты T790M. Все пациенты получали датопотамаб дерукстекана. ЧОО в общей группе пациентов составила 35,8% (95% ДИ, 27,8-44,4), 4 пациента достигли полного ответа (2,9%), у 45 пациентов наблюдался частичный ответ (32,8%). мВБП составила 5,4 месяца (95% ДИ, 4,7-7,0), мОВ составила 13,6 месяца (95% ДИ, 9,9-НД). В подгруппе пациентов с вариантами EGFR ЧОО составила 43,6% (95% ДИ, 32,4-55,3), полный ответ наблюдали у 4 пациентов. В подгруппе пациентов с мутациями EGFR мВБП составила 5,8 месяца (95% ДИ, 5,4-8,3), а мОВ - 18,3 (95%ДИ, 12,4-НД) (Sands et al., 2026).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ● ЛАЗЕРТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	NCCN

Наличие делеции в 19 экзоне гена EGFR может являться биомаркером потенциальной эффективности лазертиниба в монотерапии.

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы MARIPOSA (NCT04487080) принял участие 421 пациент с делецией экзона 19 или мутацией L858R в экзоне 21 с локально прогрессирующим или метастатическим НМРЛ. Пациенты были рандомизированы (2:2:1) для получения лазертиниба в комбинации с амивантамабом, монотерапии осимертинибом или монотерапии лазертинибом. В группе монотерапии лазертинибом (рукав C, n=216) мВБП составила 18,5 месяца (95% ДИ, 14,8–20,1) (Brazel et al., 2024).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## АМИВАНТАМАБ + КАРБОПЛАТИН/ПЕМЕТРЕКСЕД

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	<b>p.Glu746_Ala750del</b>
метод определения	<b>NGS</b>
уровень доказательности	<b>I</b>
клинические руководства	<b>ASCO, ESMO, NCCN</b>

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA), амивантамаб в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом одобрен для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии делеций в 19 экзоне гена EGFR, а также мутаций экзона 21 (p.L858R) в качестве терапии после прогрессирования заболевания на платиносодержащей терапии.

Эффективность амивантамаба в комбинации с химиотерапией была показана в клиническом исследовании 3 фазы MARIPOSA-2 (NCT04988295). В клиническом исследовании приняли участие 657 пациентов с метастатическим НМРЛ и делециями в 19 экзоне EGFR или с вариантом p.L858R. Пациенты были рандомизированы 2:2:1 для получения амивантамаба + лазертиниба + химиотерапии, химиотерапии (в том числе 183 пациента с делециями в 19 экзоне) или амивантамаба + химиотерапии (в том числе 89 пациентов с делециями в 19 экзоне). мВБП по оценке исследователей составила 8.2 месяца (95% ДИ, 6.8-10.9) против 4.2 месяца (95% ДИ, 4.0-4.5) в группах амивантамаба + химиотерапии против химиотерапии. ЧОО составила 64% (95% ДИ, 55%-72%) в группе амивантамаба + химиотерапии против 36% (95% ДИ, 30%-42%) в группе химиотерапии (Passaro et al., 2023).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ◆ ДАКОМИТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	<b>p.Glu746_Ala750del</b>
метод определения	<b>NGS</b>
уровень доказательности	<b>I</b>
клинические руководства	<b>ASCO, ESMO, NCCN</b>

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA), дакомитиниб показан к применению в первой линии терапии при наличии делеций в экзоне 19 и мутаций экзона 21 (p.L858R) гена EGFR при метастатическом немелкоклеточном раке легкого.

Рекомендации основаны на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы ARCHER 1050 (NCT01774721). В исследовании принимали участие 452 пациента с НМРЛ с активирующими мутациями EGFR, в том числе 267 пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения дакомитиниба или gefitinиба. мВБП была выше в группе дакомитиниба и составила 14.7 месяца (95% ДИ, 11.1–16.6), тогда как в группе gefitinиба — 9.2 месяца (95% ДИ, 9.1–11.0). мВБП была также выше в группе пациентов с делециями 19 экзона EGFR, получавших дакомитиниб (ОР 0.55 [95% ДИ, 0.41-0.75]). ЧОО была выше в группе дакомитиниба (75% против 72%;  $p=0.4234$ ). Среди пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, получавших дакомитиниб, у 102/134 пациентов наблюдался объективный ответ на терапию (ЧОО 76%) (Wu et al., 2017). Последующий анализ показал, что мОВ пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, получавших дакомитиниб, была выше таковой пациентов, получавших gefitinиб (36.7 месяца против 30.8 месяца; ОР 0.847;  $p=0.3292$ ) (Mok et al., 2019).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## АМИВАНТАМАБ + ЛАЗЕРТИНИБ

Комбинация препаратов (Амивантамаб, Лазертиниб) потенциально эффективна в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA), амивантамаб в комбинации с лазертинибом показан в качестве первой линии терапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с делециями 19 экзона EGFR или мутацией L858R в 21 экзоне.

Рекомендации основаны на результатах рандомизированного многоцентрового исследования III фазы MARIPOSA (NCT04487080), в котором принял участие 421 пациент с делецией в экзоне 19 или мутацией L858R в экзоне 21 с локально прогрессирующим или метастатическим НМРЛ. Пациенты были рандомизированы (2:2:1) для получения лазертиниба в комбинации с амивантамабом, монотерапии осимертинибом или монотерапии лазертинибом. Лазертиниб в сочетании с амивантамабом продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей мВБП по сравнению с осимертинибом с ОР 0,70 (95% ДИ 0,58-0,85;  $p=0,0002$ ). мВБП составила 23,7 месяца (95% ДИ 19,1- 27,7) в группе лазертиниба с амивантамабом и 16,6 месяца (95% ДИ 14,8-18,5) в группе осимертиниба (Byoung et al., 2024). В нерандомизированном открытом клиническом исследовании I фазы CHRYSALIS (NCT02609776) оценивали эффективность комбинации амивантамаба и лазертиниба у 91 пациента с НМРЛ с активирующими вариантами EGFR. Пациенты ранее получали в среднем две линии терапии, все пациенты получали анти-EGFR терапию третьего поколения, которая у 73% пациентов составила вторую линию терапии. ЧОО были схожая у пациентов, получавших осимертиниб в качестве терапии первой или второй линии, ОР составило 33% (95% ДИ, 10-65) и 36% (95% ДИ, 21-55) соответственно. У пациентов с делецией EGFR в 19 экзоне ( $n = 30$ ) или L858R ( $n = 14$ ) ОР составило 33% (95% ДИ, 17-53) и 43% (95% ДИ, 18-71) соответственно. Средняя продолжительность ответа составила 9,6 месяца (95% ДИ, 5,3 – НД), при этом у 11 пациентов (69%) ответ продолжался более 6 месяцев. ЧОО составила 64% (95% ДИ, 49-78). мВБП составила 4,9 месяца (95% ДИ 3,7-9,5); у пациентов, получавших осимертиниб в качестве терапии первой или второй линии, мВБП составила 6,8 месяца и 2,9 месяца соответственно (Cho et al., 2023).

(Продолжение далее)

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXXX

(Продолжение)

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы PALOMA-3 Study (NCT05388669) оценивали эффективность комбинации амивантамаба и лазертиниба у пациентов с НМРЛ с делециями EGFR в экзоне 19 или мутациями в экзоне 21 L858R, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после приема осимертиниба или другого одобренного ингибитора тирозин киназы третьего поколения и химиотерапии на основе платины. Все пациенты (n = 418) принимали амивантамаб и лазертиниб. Объективный ответ был достигнут у 30% пациентов (95% ДИ, 24-37) при подкожном введении и у 33% (95% ДИ, 26-39) при внутривенном введении (OR 0,92; 95% ДИ, 0,70-1,23) (Leight et al., 2024).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ЭРЛОТИНИБ + РАМУЦИРУМАБ

Комбинация препаратов (Эрлотиниб, Рамуцирумаб) потенциально эффективна в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA), рамуцирумаб в комбинации с эрлотинибом показан к применению в первой линии терапии при наличии делеций в экзоне 19 и мутаций экзона 21 (p.L858R) гена EGFR при метастатическом немелкоклеточном раке легкого. Рекомендации основаны на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы RELAY (NCT02411448). В исследовании приняли участие 449 больных НМРЛ с активирующими мутациями EGFR, в том числе 243 пациента с делециями в 19 экзоне. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения рамуцирумаба в комбинации с эрлотинибом или плацебо с эрлотинибом. мВБП была выше в экспериментальной группе относительно группы плацебо (19.4 месяца [95% ДИ, 15.4–21.6] против 12.4 месяца [95% ДИ, 11.0–13.5]; ОР 0.59;  $p < 0.0001$ ). Подгрупповой анализ также продемонстрировал улучшение ВБП у пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, получавших рамуцирумаб в комбинации с эрлотинибом (19.6 месяца против 12.5 месяца; ОР 0.65). Статистически значимой разницы между ЧОО в экспериментальной и контрольной группах не наблюдалось (76% против 75%) (Nakagawa et al., 2019).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## АФАТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA, ГРЛС), афатиниб в первой линии терапии одобрен для лечения немелкоклеточного рака легкого при наличии сенсibiliзирующих мутации в гене EGFR. Данные рекомендации основаны на комбинированных результатах двух клинических исследований LUX-Lung 3 (NCT00949650) и LUX-Lung 6 (NCT01121393).

Суммарно в двух исследованиях принял участие 631 пациент с НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR, в том числе 355 пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR. Пациенты были рандомизированы с соотношении 2:1 для получения афатиниба или химиотерапии. мОВ была выше в группе афатиниба в сравнении с группой химиотерапии (27.3 месяца против 24.4 месяца; ОР 0.81; p=0.037). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что у пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, получавших афатиниб, мОВ была также выше относительно таковой у пациентов, получавших химиотерапию (LUX-Lung 3: 33.3 месяца против 21.1 месяца; LUX-Lung 6: 31.4 месяца против 18.4 месяца) (Yang et al., 2015).

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ГЕФИТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA, ГРЛС), гефитиниб показан к применению в первой линии терапии при наличии делеций в экзоне 19 и мутаций экзона 21 (p.L858R) гена EGFR при метастатическом немелкоклеточном раке легкого.

Данные рекомендации основаны на результатах двух клинических исследований.

В нерандомизированном клиническом исследовании IV фазы NCT01203917 принимали участие 106 пациентов с ранее нелеченым НМРЛ и активирующими мутациями в EGFR. В рамках исследования все пациенты получали гефитиниб в монотерапии. ЧОО составила 69.8% (95%ДИ, 60.5–77.7), у 72 (67.9%) наблюдался частичный ответ на терапию, у 2 (1.9%) - полный. Подгрупповой анализ показал, что из 69 пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, 50 (72.5%) ответили на терапию. мВБП составила 9.7 месяца (95% ДИ, 8.5–11.0), мОВ - 19.2 месяца (Douillard et al., 2014).

В другом рандомизированном клиническом исследовании III фазы NEJ002 участвовали 228 ранее нелеченных пациентов НМРЛ с активирующими мутациями EGFR. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения гефитиниба или химиотерапии. мВБП составила 10.8 месяца для группы гефитиниба и 5.4 месяца для группы химиотерапии (ОР 0.322). Значительного улучшения общей выживаемости в группе гефитиниба не наблюдалось (27.7 месяца против 26.6 месяца; ОР 0.887) (Inoue et al., 2012).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ОСИМЕРТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	<b>p.Glu746_Ala750del</b>
метод определения	<b>NGS</b>
уровень доказательности	<b>I</b>
клинические руководства	<b>ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ</b>

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA, ГРЛС), осимертиниб одобрен для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии делеций в 19 экзоне гена EGFR, а также мутаций экзона 21 (p.L858R) в качестве терапии первой линии. Эффективность осимертиниба в первой линии была показана в клиническом исследовании 3 фазы FLAURA (NCT02296125). В исследовании принимали участие 556 пациентов с метастатическим, ранее нелеченным НМРЛ и мутациями в гене EGFR (в том числе 349 пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения осимертиниба или стандарта терапии (гефитиниба или эрлотиниба). мВБП в группе, получавшей осимертиниб, составила 18.9 месяца, в то время как в контрольной группе, получавшей гефитиниб или эрлотиниб - 10.2 месяца. ЧОО составила 77% у пациентов, получавших осимертиниб, и 68% в контрольной группе. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что осимертиниб также улучшал мВБП для пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR (ОР 0.43 [95% ДИ, 0.32-0.56]) (Soria et al., 2018). Последующее наблюдение за пациентами в течение в среднем 3 лет показало, что осимертиниб в первой линии значительно продлевает мОВ. мОВ составила 38.6 месяца (95% ДИ, 34.5–41.8) в группе пациентов, получавших осимертиниб и 31.8 месяца (95% ДИ, 26.6–36.0) в группе сравнения (Ramalingam et al., 2020).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ЭРЛОТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, EMA, ГРЛС), эрлотиниб показан к применению в первой линии терапии при наличии делеций в экзоне 19 и мутаций экзона 21 (p.L858R) гена EGFR при метастатическом НМРЛ. Эффективность эрлотиниба при НМРЛ была продемонстрирована в клиническом исследовании III фазы EURTAC (NCT00446225) с участием 174 пациентов с мутациями EGFR (в том числе 115 пациентов с делециями в EGFR). В группе, получавшей эрлотиниб (n=88), мВБП составила 9.7 месяца (95% ДИ, 8.4-12.3). В контрольной группе, получавшей различные режимы химиотерапии (n=86) - 5.2 месяца (95% ДИ, 4.5-5.8). Подгрупповой анализ показал, что мВБП была также выше в группе пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR, получавших эрлотиниб (ОР 0.30; 95% ДИ, 0.18-0.50). ЧОО составила 65% в экспериментальной группе и 16% в контрольной группе. мОВ составила 22.9 месяца в группе эрлотиниба, против 19.5 месяца в контрольной группе (Rosell et al., 2012).

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ЭРЛОТИНИБ + БЕВАЦИЗУМАБ

Комбинация препаратов (Эрлотиниб, Бевацизумаб) потенциально эффективна в связи с наличием активирующей мутации гена EGFR

### EGFR генетический вариант (делеция в 19 экзоне)

результат	p.Glu746_Ala750del
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с клиническими руководствами (NCCN), эрлотиниб в комбинации с бевацизумабом рекомендован для лечения пациентов с немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого при наличии активирующих мутаций в гене EGFR, не имеющих противопоказаний для бевацизумаба (распад опухоли, кровохарканье, сопутствующая патология). Данные рекомендации основаны на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы NEJ026 (NCT02759614). В исследовании участвовали 224 пациента с НМРЛ с активирующими мутациями EGFR, в том числе 111 пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения эрлотиниба в комбинации с бевацизумабом или эрлотиниба в монотерапии. мВБП была выше у пациентов, получавших двойную терапию, и составила 16.9 месяца (95% ДИ, 14.2–21.0), тогда как в группе монотерапии - 13.3 месяца (95% ДИ, 11.1–15.3). Аналогичная тенденция наблюдалась в подгруппе пациентов с делециями в 19 экзоне EGFR: у пациентов, получавших эрлотиниб в комбинации с бевацизумабом, мВБП была выше таковой у пациентов, получавших эрлотиниб в монотерапии (16.6 месяца против 12.4 месяца; ОР 0.69). ЧОО была выше в группе двойной терапии и составила 72% (8 (7%) полных и 73 (65%) частичных ответов), тогда как в группе монотерапии — 66% (4 (4%) полных и 70 (63%) частичных ответов) (Saito et al., 2019).

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXXX

## Повреждающий вариант SMARCA4

В связи с наличием повреждающего варианта SMARCA4 может быть целесообразным включение в клиническое исследование CDK4/6 ингибитора палбоциклиба и протеин-тирозинкиназного ингибитора сунитиниба.

Фаза 1/Фаза 2

Сунитиниб

Палбоциклиб

**NCT06940349**

Interventional Study to Evaluate the Combination of Palbociclib + Sunitinib as a Treatment for Advanced Solid Tumors

Азия ЕС **Израиль** РФ США

### Контакты

iditper@clalit.org.il

972-3-9378002

Idit Peretz, MD, MBA

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## Активирующий вариант EGFR

В связи с наличием активирующего варианта EGFR может быть целесообразно включение в клиническое исследование анти-EGFR ингибитора дакомитиниба/афатиниба/осимертиниба.

Рандомизированное

Фаза 3

Осимертиниб

Афатиниб

Дакомитиниб

**NCT06486142**

EGFR-mutated Lung Cancer in Randomized Investigator-Initiated Study

Азия **ЕС** Израиль РФ США

## Контакты

maria.planck@med.lu.se  
004646171000  
Maria Planck, MD, PhD

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

### АМИВАНТАМАБ (AMIVANTAMAB)

Статус  
регистрации  
FDA EMA

Амивантамаб представляет собой биспецифическое анти-EGFR/MET моноклональное антитело, связывающееся с внеклеточными доменами рецепторов EGFR и MET, препятствуя связыванию лигандов и вызывая деградацию EGFR и MET рецепторов. Также действие амивантамаба ассоциировано с уничтожением клеток опухоли эффекторными иммунными клетками по механизмам антителозависимой клеточной цитотоксичности и трофоцитоза. Препарат зарегистрирован FDA для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого и инсерциями в 20 экзоне EGFR с прогрессией на фоне или после терапии с использованием препаратов платины. На данный момент препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

### ЛАЗЕРТИНИБ (LAZERTINIB)

Статус  
регистрации  
FDA

Лазертиниб представляет собой ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который ингибирует делеции 19 экзона EGFR, а также мутации экзона 21 p.L858R в более низких концентрациях, чем EGFR дикого типа. Препарат одобрен FDA для терапии в сочетании с амивантамабом для лечения в первой линии терапии у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легких с делециями экзона 19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или мутациями экзона 21 p.L858R. На данный момент препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

### ДАТОПОТАМАБ ДЕРУКСТЕКАН (DATOPOTAMAB DERUXTECAN)

Статус  
регистрации  
FDA

Датопотамаб дерукстекан это конъюгат антитела, направленного на Trop-2, и ингибитора топоизомеразы. Антитело представляет собой гуманизированный IgG1 к рецептору TROP2, который связан с дерукстеканом - ингибитором топоизомеразы I (Dxd), с помощью расщепляемого линкера на основе тетрапептида. После связывания с рецепторами TROP2 на опухолевых клетках датопотамаб дерукстекан подвергается интернализации и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, которые активируются в опухолевых клетках. После высвобождения проникающий через мембрану ингибитор топоизомеразы I вызывает повреждение ДНК и апоптоз клеток опухоли. Препарат зарегистрирован FDA в качестве монотерапии для взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого с вариантами гена EGFR, которые ранее получали системную терапию, включая препараты, направленные на EGFR. Препарат не зарегистрирован в EMA и ГРЛС для данной нозологии.

### ГЕФИТИНИБ (GEFITINIB)

Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС

Гефитиниб является обратимым ингибитором рецептора эпидермальных факторов роста (EGFR), экспрессирующегося на поверхности как здоровых, так и опухолевых клеток и участвующего в активации сигнальных путей, опосредующих пролиферацию и выживаемость клеток. Гефитиниб обратимо связывается с EGFR, предотвращая автофосфорилирование рецептора и блокируя тем самым активацию нижележащих сигнальных путей. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для лечения местнораспространенного и/или метастатического НМРЛ при наличии делеций в экзоне 19 или вариантов в экзоне 21 (p.L858R) гена EGFR.

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

### ЭРЛОТИНИБ (ERLOTINIB)

Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС

Эрлотиниб является обратимым ингибитором рецептора эпидермальных факторов роста (EGFR), экспрессирующегося на поверхности как здоровых, так и опухолевых клеток и участвующего в активации сигнальных путей, опосредующих пролиферацию и выживаемость клеток. Эрлотиниб связывается с EGFR, предотвращая автофосфорилирование рецептора и блокируя тем самым активацию нижележащих сигнальных путей. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для первой линии терапии и поддерживающей терапии местно-распространенного или метастатического (IIIВ-IV стадии) немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями EGFR; местно-распространенного или метастатического рака легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии; первой линии терапии местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

### АФАТИНИБ (AFATINIB)

Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС

Афатиниб является ингибитором EGFR. Показанием для назначения афатиниба служит наличие активирующих мутаций EGFR (FDA, EMA, ГРЛС). Афатиниб действует как селективный, необратимый ингибитор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ERBB, ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством (EGFR, HER2, ErbB3 и ErbB4). Препарат зарегистрирован в FDA для первой линии лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с мутациями EGFR, не ассоциированными с резистентностью к препарату, и для лечения пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ с прогрессией на фоне терапии препаратами платины. Препарат зарегистрирован в ГРЛС для монотерапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией (мутациями) EGFR или с прогрессией на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

### ОСИМЕРТИНИБ (OSIMERTINIB)

Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС

Необратимый ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста - EGFR. Препарат относят к ингибиторам EGFR третьего поколения. Осимертиниб эффективен при наличии активирующих мутаций гена EGFR, а также при мутации T790M, обуславливающей резистентность к ингибиторам EGFR 1-го и 2-го поколений. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС для первой линии терапии распространенного и/или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) при наличии альтераций EGFR - делеций в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21, для лечения метастатического НМРЛ с вариантом T790M у пациентов, прогрессирующих на ингибиторах EGFR 1-го и 2-го поколений, для адъювантной терапии НМРЛ после полной резекции опухоли у взрослых пациентов при наличии альтераций EGFR - делеций в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

**ДАКОМИТИНИБ (DACOMITINIB)****Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС**

Дакомитиниб является ингибитором рецептора эпидермального фактора роста человека (HER) (EGFR/HER1, HER2 и HER4), обладающим клинической активностью в отношении мутантного EGFR с делециями в экзоне 19 или заменой L858R в экзоне 21. Дакомитиниб селективно и необратимо связывается со своими мишенями семейства HER, тем самым обеспечивая длительное ингибирование. Препарат зарегистрирован в FDA и ГРЛС для терапии распространенного или метастатического НМРЛ с делециями в 19 экзоне или заменой L858R в экзоне 21 (в ГРЛС указано более общее показание - наличие активирующего варианта EGFR).

**РАМУЦИРУМАБ (RAMUCIRUMAB)****Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС**

Рамуцирумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1, которое специфически связывается с рецептором 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и блокирует связывание рецептора 2 типа VEGF с лигандами VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D. Рецептор 2 типа VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза, индуцируемого VEGF. В результате связывания рамуцирумаб ингибирует лиганд-стимулированную активацию рецептора 2 типа VEGF и компонентов его нисходящего сигнального каскада, в том числе митоген-активируемых протеинкиназ p44 и p42, нейтрализуя лиганд-индуцированную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток человека. Препарат зарегистрирован FDA и ГРЛС в комбинации с эрлотинибом в качестве терапии 1-ой линии метастатического НМРЛ для пациентов с активирующими вариантами EGFR; в комбинации с доцетакселом для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при прогрессировании заболевания после платиносодержащей химиотерапии.

**БЕВАЦИЗУМАБ (BEVACIZUMAB)****Статус  
регистрации  
FDA EMA ГРЛС**

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее его биологическую активность. Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и последующему подавлению роста опухоли. Препарат зарегистрирован FDA для терапии неоперабельного, местнораспространенного, рецидивирующего или метастатического неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в первой линии. Препарат зарегистрирован в ГРЛС в качестве первой линии терапии распространенного, неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины или при наличии активирующих мутаций EGFR.

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

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 MSI sensor 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: 5.1 мутаций/МБ (низкая)

## Микросателлитная нестабильность: отрицательный (не обнаружено микросателлитной нестабильности) (MSI скор: 0)

### СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ (SNV/indel/CNV)

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	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	BMPR1A	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRD7	BRINP3	BRIP1

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

BTG1	BTG2	BTK	BUB1B	CALR	CARD11	CARM1	CASP8	CBFB	CBL	CBLB
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	CREBBP	CRKL	CRLF2	CSDE1	CSF1R	CSF3R	CSMD1
CSMD3	CTCF	CTLA4	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CUX1	CXCR4	CYLD	CYP17A1
CYP19A1	CYP2A13	CYP2A6	CYP2A7	CYP2B6	CYP2C19	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	ERRF1	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	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXA1	FOXL2	FOXO1	FOXP1
FRG1	FRS2	FUBP1	FYN	GABRA6	GALNT12	GATA1	GATA2	GATA3	GATA4	GATA6
GEN1	GID4	GLI1	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GPS2	GREM1	GRIN2A	GRM3
GRM8	GSK3B	GSTM1	GSTM4	GSTP1	GSTT1	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	IFNA6	IFNB1	IFNE
IFNG	IFNGR1	IFNGR2	IGF1	IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1	IL10	IL7R	INHA

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

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	LHCGR	LMO1	LRP1B	LTK	LYN	LZTR1	MAF	MAGI2	MALT1
MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAP3K14	MAP3K4	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	NAT1	NAV3	NBN	NCOA3
NCOR1	NCOR2	NEGR1	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NKX3-1	NOTCH1	NOTCH2
NOTCH3	NOTCH4	NPM1	NQO1	NRAS	NRG1	NSD1	NSD2	NSD3	NT5C2	NTHL1
NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUF2	NUP93	NUTM1	P2RY8	PAK1	PAK3	PAK7	PALB2
PALLD	PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PCDH11X	PCK1	PDCD1	PDCD1LG2
PDE11A	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PDPK1	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	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	RECQL	RECQL4	REL	RELN	RET	RFWD2
RHEB	RHOA	RICTOR	RINT1	RIT1	RNF43	ROS1	RPA1	RPS6KA4	RPS6KB2	RPTOR
RRAGC	RRAS	RRAS2	RRM1	RTEL1	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	RYBP	SBDS	SDC4

Идентификатор образца: XXXXX

Дата забора образца: XX.XX.XXXX

Диагноз: аденокарцинома легкого

ID XXXXX-XXXX

SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SEPTIN9	SERPINB3	SERPINB4	SESN1	SESN2	SESN3
SETBP1	SETD2	SETD8	SF3B1	SGK1	SH2B3	SH2D1A	SHOC2	SHQ1	SKP2	SLC34A2
SLC3A2	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	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	TMEM127	TPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF11	TNFRSF14	TNFRSF19	TNFSF11	TOP1	TOP2A
TP53	TP53BP1	TP63	TPMT	TRAF2	TRAF7	TRIM58	TRPC5	TSC1	TSC2	TSHR
TTF1	TUBB3	TYMS	TYRO3	U2AF1	UGT1A1	UPF1	VAMP2	VEGFA	VEGFB	VHL
VTCN1	WAS	WRN	WT1	WWTR1	XIAP	XPA	XPC	XP01	XRCC1	XRCC2
XRCC3	YAP1	YES1	ZBTB16	ZBTB2	ZFHX3	ZMAT3	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	MSH2	MYB	MYC	NOTCH2
NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1	RARA	RET	ROS1	RSP02	SDC4	SLC34A2
TMPPSS2										

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## 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: **3033x**

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: аденокарцинома легкого

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 (19/28)	chr7:55242465GGAAT TAAGAGAAGCA>G c.2236_2250del p.Glu746_Ala750del	5577	49%

В образце обнаружен вариант гена EGFR p.Glu746\_Ala750del (ENST00000275493) с частотой альтернативного аллеля 49%. Вариант приводит к делеции пяти аминокислот в первичной последовательности белка без изменения рамки чтения гена. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs727504233). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV51765066). 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, в свою очередь, провоцирует избыточную пролиферацию клеток, повышение их инвазивного потенциала и неоангиогенез (Gazdar, 2009; Seshacharyulu et al., 2012). Активирующие варианты и амплификации EGFR ассоциированы с потенциальной эффективностью низкомолекулярных ингибиторов EGFR и анти-EGFR моноклональных антител (Gazdar, 2009; Maron et al., 2018). Некоторые варианты EGFR ассоциированы с резистентностью к низкомолекулярным EGFR-ингибиторам в HMPЛ (Stewart et al., 2015).

Делеции в 19 экзоне EGFR являются одним из наиболее распространенных механизмов онкогенной активации EGFR. Вариант является "классической" делецией в 19 экзоне гена EGFR и является известным онкогенным вариантом (Robichaux et al., 2021; Leal et al., 2019; Lynch et al., 2004). Функциональные исследования продемонстрировали, что обнаруженный вариант приводит к усилению киназной активности EGFR, активации MAPK и AKT, приводит к злокачественной трансформации клетки и способствует росту и прогрессии опухоли (Sakai et al., 2006; Carey et al., 2006; Ng et al., 2018). В авторитетных базах данных (OncoKB, JAX) вариант интерпретирован как активирующий.

**В связи с приведенными свидетельствами, вариант рассматривается как активирующий и клинически значимый в отношении эффективности анти-EGFR терапии (подробнее см. разделы "Описание результатов" и "Навигатор по клиническим исследованиям").**

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
SMARCA4 (27/36)	chr19:11143993C>T c.3574C>T p.Arg1192Cys	3471	39%

В образце обнаружен вариант гена SMARCA4 p.Arg1192Cys (ENST00000429416) 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 (rs1568509370). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV60787617). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии SMARCA4 кодирует каталитическую субъединицу комплексов SWI/SNF, функция которых заключается в регуляции генной экспрессии посредством ремоделирования хроматина и изменения конформации нуклеосом (Jelinic et al., 2014). Повреждающие варианты SMARCA4 приводят к нарушению генетической стабильности (Huang et al., 2014). Варианты, приводящие к потере функции, ассоциированы с потенциальной эффективностью ингибиторов CDK4/6 (Xue et al., 2019).

Функциональные исследования *in vitro* с использованием клеток 293T, экспрессирующих обнаруженный вариант SMARCA4 R1192C, показали, что вариант является инактивирующим, о чем свидетельствует недостаточное разворачивание хроматина и сниженная экспрессия гена по сравнению с диким типом (Fernando et al., 2020). Вариант располагается в хеликазном домене в АТФ-связывающем участке белка SMARCA4, в известной точке рекуррентного мутагенеза (Panea et al., 2019). 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: 180) различаются умеренно. В авторитетных базах данных (ClinVar, OncoKB) вариант классифицирован как вариант вероятно повреждающий или как вариант неизвестной клинической значимости (Franklin).

**В связи с приведенными свидетельствами, вариант рассматривается как повреждающий и клинически значимый в отношении терапии ингибиторами CDK4/6 (подробнее см. раздел "Навигатор по клиническим исследованиям").**

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

### Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
-------------	---------	--------------------	------------

Не выявлены

### Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
-------------	---------	-------------	-------------------

Не выявлены

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

## ВАРИАНТЫ С НЕИЗВЕСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ

### Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
AMER1 (2/2)	chrX:63411036T>G c.2131A>C p.Lys711Gln	4566	4.5%

В образце обнаружен вариант гена AMER1 p.Lys711Gln (ENST00000330258) с частотой альтернативного аллеля 4.5%. 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 AMER1 (Wtx) кодирует белок, регулирующий распределение в клетке онкосупрессора APC, являющегося негативным регулятором ассоциированного с канцерогенезом сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин (Grohmann et al., 2007). Потеря функции AMER1 способствует избыточной клеточной пролиферации и подвижности, способствуя развитию и метастазированию злокачественных новообразований (Li et al., 2020; Boutet et al., 2017).

ELF3 (8/8)	chr1:201984350C>T c.1015C>T p.Arg339Trp	2527	23%
------------	---	------	-----

В образце обнаружен вариант гена ELF3 p.Arg339Trp (ENST00000359651) с частотой альтернативного аллеля 23%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs762671088). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.0007953%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
MGA (5/24)	chr15:41991298T>A c.2129T>A p.Leu710Ter	2028	32%

В образце обнаружен вариант гена MGA p.Leu710Ter (ENST00000219905) с частотой альтернативного аллеля 32%. 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.

PARP2 (10/16)	chr14:20823916G>A c.947G>A p.Arg316His	2696	23%
---------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена PARP2 p.Arg316His (ENST00000250416) с частотой альтернативного аллеля 23%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs369495700]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.01%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный).

Ген опухолевой супрессии PARP2 кодирует белок, участвующий в репарации ДНК. Повреждающие варианты, потеря функции PARP2 могут приводить к геномной нестабильности, являющейся драйвером канцерогенеза [Palazzo & Ahel, 2018].

PKHD1 (37/67)	chr6:51799013G>T c.6016C>A p.Gln2006Lys	4137	35%
---------------	---	------	-----

В образце обнаружен вариант гена PKHD1 p.Gln2006Lys (ENST00000371117) с частотой альтернативного аллеля 35%. 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  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
PRDM1 (5/7)	chr6:106553219T>A c.1184T>A p.Leu395Gln	3680	89%

В образце обнаружен вариант гена PRDM1 p.Leu395Gln (ENST00000369096) с частотой альтернативного аллеля 89%. 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 PRDM1 кодирует белок, участвующий в регуляции дифференцировки лимфоцитов и иммунного ответа. Потеря функции PRDM1 приводит к повышению инвазивности и выживаемости клеток, способствуя прогрессии и метастазированию злокачественных новообразований (Zhu et al., 2017).

PTPRD (31/43)	chr9:8449799G>A c.3914C>T p.Pro1305Leu	2480	90%
---------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена PTPRD p.Pro1305Leu (ENST00000381196) с частотой альтернативного аллеля 90%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs61733196). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV100643947). 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).

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

### Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
CSF1R	делеция	2087	1x

В образце обнаружена делеция участка 5-й хромосомы, содержащего ген CSF1R. Протоонкоген CSF1R кодирует локализующийся на поверхности макрофагов рецептор цитокина CSF1, участвующий в регуляции дифференцировки опухолевых макрофагов (M1) в опухолевые (M2). Гиперэкспрессия и активирующие варианты CSF1R могут приводить к увеличению числа и активности M2-макрофагов в микроокружении опухоли, способствуя избеганию опухолевыми клетками иммунного ответа.

CTNNA1	делеция	3015	1x
--------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 5-й хромосомы, содержащего ген CTNNA1. Ген опухолевой супрессии CTNNA1 кодирует катенин альфа-1 - белок, участвующий в организации межклеточной адгезии и взаимодействующий с сигнальным путем WNT/β-катенин, ассоциированным с канцерогенезом. Потеря функции, повреждающие варианты CTNNA1 могут быть фактором развития злокачественных новообразований [Shibata et al., 2007; Zhu et al., 2021; Majewski et al., 2013].

MYB	делеция	1860	1x
-----	---------	------	----

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

PDGFRB	делеция	2229	1x
--------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 5-й хромосомы, содержащего ген PDGFRB. Протоонкоген PDGFRB кодирует рецепторную тирозинкиназу, принимающую участие в нормальной клеточной дифференцировке, делении и выживаемости. Активирующие варианты и перестройки PDGFRB ассоциированы с потенциальной эффективностью ингибиторов тирозинкиназ [Roskoski, 2018].

Идентификатор образца: XXXXX  
 Диагноз: аденокарцинома легкого

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

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
RAD50	делеция	1744	1x

В образце обнаружена делеция участка 5-й хромосомы, содержащего ген RAD50. Ген опухолевой супрессии RAD50, относящийся к семейству SMC белков, в составе комплекса MRN с Mre11 и Nbs1 участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (Kinoshita et al., 2009), а также в активации протеинкиназы ATM, фосфорилирующей p53, Chk2 и H2AX (Min et al., 2013). Потеря функции RAD50 ассоциирована с потенциальной эффективностью ингибиторов PARP (Zhang et al., 2016), однако в настоящий момент нет подходящих клинических исследований.

SPRY4	делеция	2809	1x
-------	---------	------	----

В образце обнаружена делеция участка 5-й хромосомы, содержащего ген SPRY4.

### Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
Не выявлены			

Идентификатор образца: XXXXX  
Диагноз: аденокарцинома легкого

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

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Гистологическая картина соответствует аденокарциноме. Гистологическая картина не противоречит входящему диагнозу. Опухоль злокачественная.

### МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

На консультацию присланы готовые гистологические стеклопрепараты, маркированные как XXXXX - всего 1 стеклопрепарат.

### МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

При исследовании готового гистологического препарата, маркированного как XXXXX, определяются фрагменты волокнистой соединительной ткани с ростом опухоли в виде железистых структур из атипичных клеток с полиморфными ядрами и обильной цитоплазмой. Гистологическая картина соответствует аденокарциноме. Гистологическая картина не противоречит входящему диагнозу. Клетки опухоли расположены диффузно, доля опухолевых клеток в препарате - 85%. Клетки опухоли многочисленны, исчисляются тысячами. Имеются небольшие зоны некроза площадью до 10% площади исследованного материала. Морфологическая гетерогенность в опухоли отсутствует.

Boutet, A., Comai, G., Charlet, A., Jian Motamedi, F., Dhib, H., Bandiera, R., & Schedl, A. (2017). A knock-in mouse line conditionally expressing the tumor suppressor WTX/AMER1. *Genesis*, 55(11), e23074. Portico. <https://doi.org/10.1002/dvg.23074>

Cannarile, M. A., Weisser, M., Jacob, W., Jegg, A.-M., Ries, C. H., & Rttiger, D. (2017). Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0257-y>

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>

Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J.-S., Lee, S.-H., Ostapenko, Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Mouro Dias, J., Besse, B., Lee, K.-H., Xiong, H., How, S.-H., Cheng, Y., Chang, G.-C., ... Hayashi, H. (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 391(16), 1486–1498. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2403614>

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>

Douillard, J.-Y., Ostoros, G., Cobo, M., Ciuleanu, T., McCormack, R., Webster, A., & Milenkova, T. (2013). First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British Journal of Cancer*, 110(1), 55–62. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.721>

Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., Santarosa, M., Dillon, K. J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N. M. B., Jackson, S. P., Smith, G. C. M., & Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 434(7035), 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>

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>

Grohmann, A., Tanneberger, K., Alzner, A., Schneikert, J., & Behrens, J. (2007). AMER1 regulates the distribution of the tumor suppressor APC between microtubules and the plasma membrane. *Journal of Cell Science*, 120(21), 3738–3747. <https://doi.org/10.1242/jcs.011320>

HUANG, H.-T., CHEN, S.-M., PAN, L.-B., YAO, J., & MA, H.-T. (2014). Loss of function of SWI/SNF chromatin remodeling genes leads to genome instability of human lung cancer. *Oncology Reports*, 33(1), 283–291. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3584>

Hou, F., Liu, L., Zhao, W., Qu, Y., Zhou, R., Wang, T., Ye, Y., Chai, X., & Zhang, H. (2025). Durable response to Olaparib in EGFR and somatic BRCA2-mutated lung adenocarcinoma with leptomeningeal metastases: a case report. *Frontiers in Oncology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1512886>

Inno, A., Picece, V., Bogina, G., Settanni, G., Viassolo, V., Salgarello, M., & Gori, S. (2024). Niraparib for the Treatment of Metastatic NSCLC in a Patient With BRCA2 Germinal Mutation: A Case Report. *Clinical Lung Cancer*, 25(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.10.012>

- 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>
- Jelinic, P., Mueller, J. J., Olvera, N., Dao, F., Scott, S. N., Shah, R., Gao, J., Schultz, N., Gonen, M., Soslow, R. A., Berger, M. F., & Levine, D. A. (2014). Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nature Genetics*, 46(5), 424–426. <https://doi.org/10.1038/ng.2922>
- Joris, S., Denys, H., Collignon, J., Rasschaert, M., T'Kint de Roodenbeke, D., Duhoux, F. P., Canon, J.-L., Tejpar, S., Mebis, J., Decoster, L., Aftimos, P., & De Grve, J. (2023). Efficacy of olaparib in advanced cancers with germline or somatic mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and ATM, a Belgian Precision tumor-agnostic phase II study. *ESMO Open*, 8(6), 102041. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102041>
- Kasi, A., Dai, J., Al-Rajabi, R. M. T., Baranda, J. C., Saeed, A., Chalise, P., Carroll, E., Bradbury, S., Hyter, S., Witek, M. A., Beeki, V., McKittrick, R. J., Lekkala, M. R., Chidharla, A., Kumer, S., Schmitt, T., Williamson, S. K., Soper, S., Godwin, A. K., & Sun, W. (2023). Targeting germline or somatic DNA repair defects (beyond BRCA) in pancreatic cancer with niraparib: A phase II study (NIRA-PANC). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16\_suppl), 4156–4156. [https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16\\_suppl.4156](https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4156)
- Kinoshita, E., van der Linden, E., Sanchez, H., & Wyman, C. (2009). RAD50, an SMC family member with multiple roles in DNA break repair: how does ATP affect function? *Chromosome Research*, 17(2), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s10577-008-9018-6>
- Lapadula, D., & Benovic, J. L. (2021). Targeting Oncogenic Gαq/11 in Uveal Melanoma. *Cancers*, 13(24), 6195. <https://doi.org/10.3390/cancers13246195>
- Larribre, L., & Utikal, J. (2020). Update on GNA Alterations in Cancer: Implications for Uveal Melanoma Treatment. *Cancers*, 12(6), 1524. <https://doi.org/10.3390/cancers12061524>
- Lee, E. K., Esselen, K. M., Kolin, D. L., Lee, L. J., Matulonis, U. A., & Konstantinopoulos, P. A. (2020). Combined CDK4/6 and PD-1 Inhibition in Refractory SMARCA4-Deficient Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type. *JCO Precision Oncology*, 4, 736–742. <https://doi.org/10.1200/po.20.00063>
- Li, J., Ye, D., Shen, P., Liu, X., Zhou, P., Zhu, G., Xu, Y., Fu, Y., Li, X., Sun, J., Xu, J., & Zhang, Q. (2020). Mir-20a-5p induced WTX deficiency promotes gastric cancer progressions through regulating PI3K/AKT signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01718-4>
- 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>
- 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>
- 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., Andr, 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>
- Majewski, I. J., Kluijft, I., Cats, A., Scerri, T. S., de Jong, D., Kluijn, R. J., Hansford, S., Hogervorst, F. B., Bosma, A. J., Hofland, I., Winter, M., Huntsman, D., Jonkers, J., Bahlo, M., & Bernards, R. (2013). An  $\alpha$ -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *The Journal of pathology*, 229(4), 621–629. <https://doi.org/10.1002/path.4152>
- 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>
- Mok, T. S. K., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., Linke, R., Rosell, R., Corral, J., Migliorino, M. R., Pluzanski, A., Noonan, K., Tang, Y., Wilner, K. D., & Wu, Y.-L. (2019). Updated overall survival (OS) from extended follow up in ARCHER 1050: A randomized phase III study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line therapy for patients (pts) with EGFR mutations. *Annals of Oncology*, 30, ix200–ix201. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.018>
- 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>
- Motohashi, T., Isobe, K., Yoshizawa, T., Usui, Y., Shimizu, H., Sekiya, M., Miyoshi, S., Nakamura, Y., Urabe, N., Sakamoto, S., Homma, S., Sadamoto, S., Tochigi, N., & Kishi, K. (2024). BRCA2 $\beta$ positive lung adenocarcinoma treated with olaparib: A case report. *Respirology Case Reports*, 12(3). Portico. <https://doi.org/10.1002/rccr.21317>
- Mouw, K. W., Goldberg, M. S., Konstantinopoulos, P. A., & D'Andrea, A. D. (2017). DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discovery*, 7(7), 675–693. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0226>
- Nakagawa, K., Garon, E. B., Seto, T., Nishio, M., Ponce Aix, S., Paz-Ares, L., Chiu, C.-H., Park, K., Novello, S., Nadal, E., Imamura, F., Yoh, K., Shih, J.-Y., Au, K. H., Moro-Sibilot, D., Enatsu, S., Zimmermann, A., Fridmott-Moller, B., Visseren-Gruel, C., ... Dakhil, S. (2019). Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(12), 1655–1669. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30634-5)
- 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>
- Palazzo, L., & Ahel, I. (2018). PARPs in genome stability and signal transduction: implications for cancer therapy. *Biochemical Society Transactions*, 46(6), 1681–1695. <https://doi.org/10.1042/bst20180418>
- Parish, A. J., Nguyen, V., Goodman, A. M., Murugesan, K., Frampton, G. M., & Kurzrock, R. (2018). GNAS, GNAQ, and GNA11 alterations in patients with diverse cancers. *Cancer*, 124(20), 4080–4089. Portico. <https://doi.org/10.1002/cncr.31724>

- Passaro, A., Wang, J., Wang, Y., Lee, S.-H., Melosky, B., Shih, J.-Y., Wang, J., Azuma, K., Juan-Vidal, O., Cobo, M., Felip, E., Girard, N., Cortot, A. B., Califano, R., Cappuzzo, F., Owen, S., Popat, S., Tan, J.-L., Salinas, J., ... Cho, B. C. (2024). Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology*, 35(1), 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>
- Powell, S. N., & Kachnic, L. A. (2003). Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*, 22(37), 5784–5791. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206678>
- Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., Zhou, C., Reungwetwattana, T., Cheng, Y., Chewaskulyong, B., Shah, R., Cobo, M., Lee, K. H., Cheema, P., Tiseo, M., John, T., Lin, M.-C., Imamura, F., Kurata, T., ... Soria, J.-C. (2020). Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 382(1), 41–50. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913662>
- Rhyasen, G. W., Yao, Y., Zhang, J., Dulak, A., Castriotta, L., Jacques, K., Zhao, W., Gharahdaghi, F., Hattersley, M. M., Lyne, P. D., Clark, E., Zinda, M., Fawell, S. E., Mills, G. B., & Chen, H. (2018). BRD4 amplification facilitates an oncogenic gene expression program in high-grade serous ovarian cancer and confers sensitivity to BET inhibitors. *PLOS ONE*, 13(7), e0200826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200826>
- Riess, J. W., Redman, M. W., Wheatley-Price, P., Faller, B. A., Villaruz, L. C., Corum, L. R., Gowda, A. C., Srkalovic, G., Osarogiagbon, R. U., Baumgart, M. A., Qian, L., Minichiello, K., Gandara, D. R., Herbst, R. S., & Kelly, K. (2021). A phase II study of rucaparib in patients with high genomic LOH and/or BRCA 1/2 mutated stage IV non-small cell lung cancer (Lung-MAP Sub-Study, S1900A). *Journal of Clinical Oncology*, 39(15\_suppl), 9024–9024. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9024](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9024)
- Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J. M., Porta, R., Cobo, M., Garrido, P., Longo, F., Moran, T., Insa, A., De Marinis, F., Corre, R., Bover, I., ... Paz-Ares, L. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(3), 239–246. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70393-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70393-x)
- Roskoski, R. (2018). The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders. *Pharmacological Research*, 129, 65–83. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.021>
- Saito, H., Fukuhara, T., Furuya, N., Watanabe, K., Sugawara, S., Iwasawa, S., Tsunozuka, Y., Yamaguchi, O., Okada, M., Yoshimori, K., Nakachi, I., Gemma, A., Azuma, K., Kurimoto, F., Tsubata, Y., Fujita, Y., Nagashima, H., Asai, G., Watanabe, S., ... Maemondo, M. (2019). Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(5), 625–635. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30035-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30035-x)
- 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>
- Shibata, H., Takano, H., Ito, M., Shioya, H., Hirota, M., Matsumoto, H., Kakudo, Y., Ishioka, C., Akiyama, T., Kanegae, Y., Saito, I., & Noda, T. (2007).  $\alpha$ -Catenin is essential in intestinal adenoma formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(46), 18199–18204. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705730104>

- Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., Dechaphunkul, A., Imamura, F., Nogami, N., Kurata, T., Okamoto, I., Zhou, C., Cho, B. C., Cheng, Y., Cho, E. K., Voon, P. J., Planchard, D., Su, W.-C., Gray, J. E., ... Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 113–125. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>
- 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., Liao, 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>
- Wu, Y.-L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., Tsuji, F., Linke, R., Rosell, R., Corral, J., Migliorino, M. R., Pluzanski, A., Sbar, E. I., Wang, T., White, J. L., Nadanaciva, S., Sandin, R., & Mok, T. S. (2017). Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(11), 1454–1466. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30608-3)
- Xue, Y., Meehan, B., Fu, Z., Wang, X. Q. D., Fiset, P. O., Rieker, R., Levins, C., Kong, T., Zhu, X., Morin, G., Skerritt, L., Herpel, E., Venneti, S., Martinez, D., Judkins, A. R., Jung, S., Camilleri-Broet, S., Gonzalez, A. V., Guiot, M.-C., ... Huang, S. (2019). SMARCA4 loss is synthetic lethal with CDK4/6 inhibition in non-small cell lung cancer. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08380-1>
- Xue, Y., Meehan, B., Macdonald, E., Venneti, S., Wang, X. Q. D., Witkowski, L., Jelinic, P., Kong, T., Martinez, D., Morin, G., Firlit, M., Abedini, A., Johnson, R. M., Cencic, R., Patibandla, J., Chen, H., Papadakis, A. I., Auguste, A., de Rink, I., ... Huang, S. (2019). CDK4/6 inhibitors target SMARCA4-determined cyclin D1 deficiency in hypercalcemic small cell carcinoma of the ovary. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06958-9>
- Xun, Q., Wang, Z., Hu, X., Ding, K., & Lu, X. (2020). Small-Molecule CSF1R Inhibitors as Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry*, 27(23), 3944–3966. <https://doi.org/10.2174/1573394715666190618121649>
- Yang, J. C.-H., Wu, Y.-L., Schuler, M., Sebastian, M., Popat, S., Yamamoto, N., Zhou, C., Hu, C.-P., O'Byrne, K., Feng, J., Lu, S., Huang, Y., Geater, S. L., Lee, K. Y., Tsai, C.-M., Gorbunova, V., Hirsh, V., Bennouna, J., Orlov, S., ... Sequist, L. V. (2015). Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*, 16(2), 141–151. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8)
- 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, M., Liu, G., Xue, F., Edwards, R., Sood, A. K., Zhang, W., & Yang, D. (2016). Copy number deletion of RAD50 as predictive marker of BRCAness and PARP inhibitor response in BRCA wild type ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 141(1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.004>

Zhu, X., Yang, M., Zhao, P., Li, S., Zhang, L., Huang, L., Huang, Y., Fei, P., Yang, Y., Zhang, S., Xu, H., Yuan, Y., Zhang, X., Zhu, X., Ma, S., Hao, F., Sundaresan, P., Zhu, W., & Yang, Z. (2021). Catenin  $\alpha$  1 mutations cause familial exudative vitreoretinopathy by overactivating Norrin/ $\beta$ -catenin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 131(6). <https://doi.org/10.1172/jci139869>

Zhu, Z., Wang, H., Wei, Y., Meng, F., Liu, Z., & Zhang, Z. (2017). Downregulation of PRDM1 promotes cellular invasion and lung cancer metastasis. *Tumor Biology*, 39(4), 101042831769592. <https://doi.org/10.1177/1010428317695929>