



# ONCOGENOTEST

ОТЧЕТ












О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ

ТЕСТИРОВАНИИ



## Оглавление

---

	Информация об исследовании.....	2
	Интерпретация результатов.....	4
	Заключение.....	8
	Препараты.....	9
	Результаты секвенирования.....	12
	Клинически значимые варианты.....	12
	Полиморфизмы.....	19
	Варианты с неизвестной значимостью.....	20
	Мутационная нагрузка опухоли.....	21
	Состав генной панели.....	22
	Результаты молекулярно-генетических исследований.....	25
	Иммуногистохимический анализ.....	25
	Флуоресцентная гибридизация (FISH).....	25
	Определение микросателлитной нестабильности (MSI).....	27
	Активные клинические исследования.....	28
	Дополнительная информация, методология и ограничения.....	29
	Словарь терминов.....	30
	Список обозначений.....	31
	Литература.....	32



## Информация об исследовании

---

### Информация о пациенте

Пациент: OGT-314

**Диагноз при обращении:** рак ректосигмоидного отдела толстой кишки.

**Анамнез:** рак ректосигмоидного отдела толстой кишки, множественные метастазы в печени. Аденокарцинома, grade 2, T4N0M1. Резекция прямой кишки. Носитель колостомы.

### Информация об образце

**Тип образца:** парафиновый блок (FFPE).

**Дата забора образца:** 08.06.2019 г.

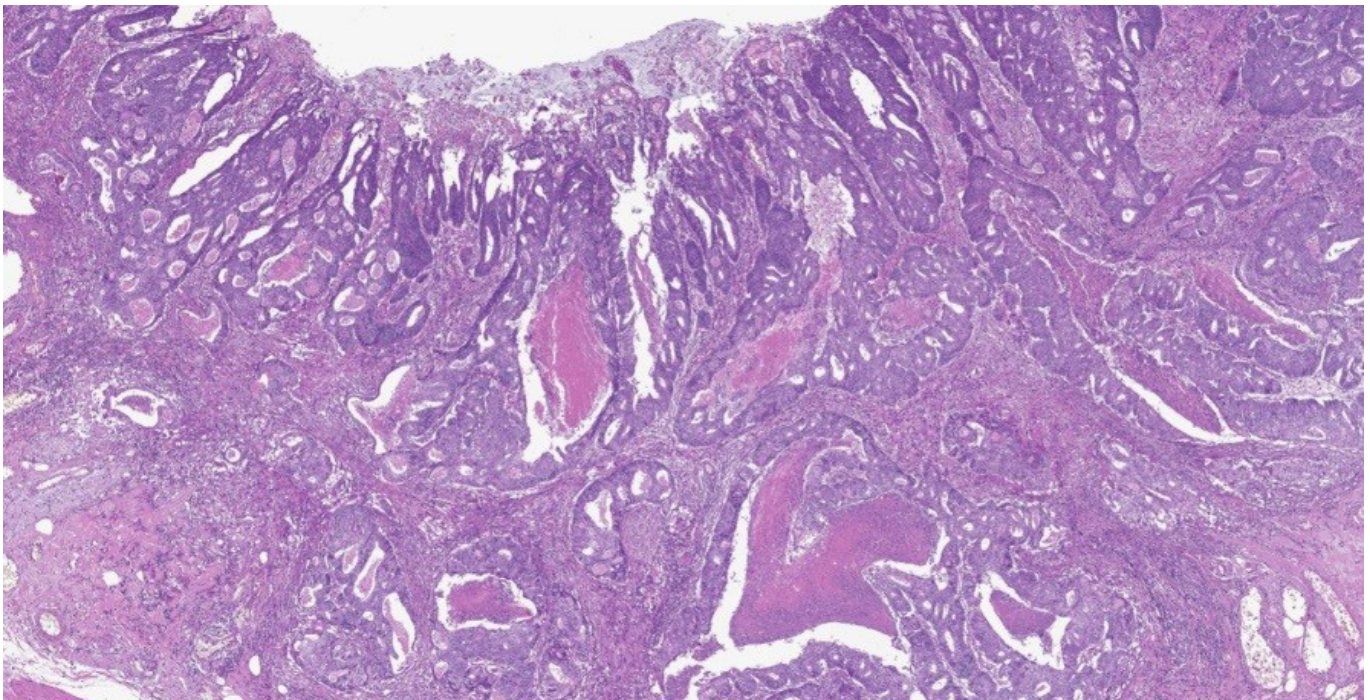
**Происхождение образца:** фрагмент первичной опухоли получен в результате резекции, для проведения генетического исследования взят материал с максимальной долей опухолевых клеток.

**Доля опухолевых клеток в образце:** 75%.

**Гистологический тип:** колоректальная карцинома, дисплазия эпителия high-grade. МКБ-10: C20. ICD-O: 8140/3.

### Микрофотография гистологического препарата:

окрашивание гематоксилином и эозином.



## Информация об исследовании

---

### Состав исследования

Проведен ряд тестов:

1. Иммуногистохимическое исследование материала первичной опухоли;
2. Исследование методом FISH;
3. Определение статуса микросателлитной нестабильности методом фрагментного анализа опухолевой ДНК;
4. Высокопроизводительное секвенирование ДНК, с использованием панели Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel (409 генов).

Результаты тестов были обработаны биоинформатиками и проанализированы генетиками и клиническими онкологами с целью нахождения биомаркеров, связанных с потенциальной эффективностью/неэффективностью или токсичностью противоопухолевых препаратов. Интерпретация результатов анализов проведена с учетом актуальных клинических рекомендаций по терапии онкологических заболеваний (NCCN, ESMO, AOP, RUSSCO) и основана на сведениях о клинической значимости обнаруженных биомаркеров, опубликованных в научных статьях, клинических руководствах и результатах клинических исследований. Уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP.

Онко Генотест отказывается от каких-либо заявлений или гарантий относительно опубликованных данных и научной литературы, включая информацию и выводы об эффективности/неэффективности терапевтических агентов, которые включены или исключены из настоящего отчета. Всю ответственность за принятие итоговых клинических решений по терапии несет лечащий врач.

Приведенные результаты носят исключительно информационный характер и не являются методом диагностики, лечения или профилактики.



## Интерпретация исследования

### Интерпретация клинически значимых генетических вариантов

В результате таргетного секвенирования ДНК в данном образце опухоли обнаружены потенциально клинически значимые варианты в генах: KRAS, PIK3CA, APC и HNF1A.

#### Генетический вариант KRAS G12V

приводит к снижению GTP-азной активности K-Ras и активации внутриклеточных путей сигнализации, которые способствуют пролиферации клеток и опухолевому росту, как показано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (PMID: 23455880, 26037647, 24642870). Активация белков семейства Ras опосредует активацию каскадов MAPK и PI3K/Akt, что обуславливает пролиферацию опухолевых клеток вне зависимости от действия ростовых факторов (PMID: 24219000). Наличие активирующих мутаций в гене KRAS ассоциировано с резистентностью к анти-EGFR терапии при колоректальном раке (KPP) (PMID: 24024839). Согласно последним рекомендациям NCCN, опирающихся на результаты исследований CRYSTAL и OPUS, наличие активирующих мутаций в гене KRAS при KPP является противопоказанием к анти-EGFR терапии.).

В мета-анализе, включавшем 12 клинических исследований и 2266 пациентов, было показано что наличие активирующих мутаций в гене KRAS является неблагоприятным прогностическим фактором для общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (PMID: 23828442).

В ретроспективном исследовании не было получено статистически значимых различий в ОВ у пациентов метастатическим KPP с мутациями KRAS при назначении в первой линии терапии по схеме Бевацизумаб + FOLFOX или FOLFIRI (PMID: 27155924).

В исследовании III фазы TRIBE сравнивалась эффективность комбинаций FOLFOXIRI + Бевацизумаб и FOLFIRI + Бевацизумаб в первой линии химиотерапии первично-нере-

зектабельного метастатического KPP (PMID: 26338525). Комбинация FOLFOXIRI + Бевацизумаб имела достоверный выигрыш в медиане ВБП и ОВ по сравнению с комбинацией FOLFIRI + Бевацизумаб. Подгрупповой анализ показал статистически значимый выигрыш в ОВ в подгруппе пациентов с правосторонней локализацией опухоли. В подгруппе пациентов с мутациями в KRAS различия в медиане ВБП составили 12,0 месяцев (90% доверительный интервал (ДИ), 10,3-13,2) в группе FOLFOXIRI против 9,5 месяцев (90% ДИ, 8,8-11,1) в группе FOLFIRI. Медианы ОВ составили 27,3 месяца (90% ДИ, 22,0-31,3) против 23,9 месяца (90% ДИ, 20,5-27,9), соответственно, различия не были статистически достоверными. Однако, мета-анализ 3 исследований, изучавших эффективность комбинаций FOLFOXIRI + Бевацизумаб и FOLFIRI/FOLFOX + Бевацизумаб в первой линии химиотерапии первично-нерезектабельного метастатического KPP, показал наличие статистически достоверного выигрыша в медиане ВБП при назначении комбинации FOLFOXIRI + Бевацизумаб у пациентов с KPP с мутациями KRAS (отношение рисков (ОР) 0,77; 90% ДИ, 0,61-0,96) (PMID: 30092572).

В I фазе проспективного клинического исследования изучалась безопасность и эффективность комбинированной терапии Селуметинибом (ингибитор MEK) и Цетуксимабом (анти-EGFR препарат) в лечении злокачественных новообразований с активирующими мутациями в гене KRAS (PMID: 26666244). В когорте пациентов с KPP (n=14) были получены следующие результаты: стабилизация болезни по критериям RECIST 1.1 была достигнута у 5 пациентов (35,7%), прогрессирование заболевания у 9 пациентов (64,3%). Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия ингибиторами MEK и анти-EGFR препаратами обладает минимальной активностью в лечении пациентов с мутациями KRAS.

Наличие мутаций в гене KRAS, согласно данным исследований REBECCA и CORRECT, является неблагоприятным прогностическим фактором (PMID: 27389564). Однако назначение

## Интерпретация исследования

Регорафениба у пациентов с КРР, рефрактерным к стандартной терапии, было связано с достоверным преимуществом по сравнению плацебо как в общей группе, так и в группе с мутациями KRAS.

В клиническом исследовании III фазы изучалась эффективность TAS-102 (аналог пиримидина + ингибитор тимидинфосфорилазы) у пациентов с КРР, рефрактерным к стандартной терапии. Эффективность TAS-102 не зависела от наличия или отсутствия мутаций в гене KRAS, TAS-102 имел статистически значимое преимущество в медиане ВБП в обеих подгруппах по сравнению с плацебо (PMID: 30214286).

Таким образом, комбинация химиотерапии по схеме FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с Бевацизумабом является наиболее эффективной опцией в первой линии терапии метастатического КРР с мутациями во 2-4 экзонах гена KRAS. Данных о различии в эффективности схем химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI в первой линии терапии метастатического КРР с мутациями KRAS не опубликовано. Назначение комбинации FOLFOXIRI в комбинации с Бевацизумабом достоверно эффективнее комбинации FOLFIRI в первой линии химиотерапии первично-нерезектабельного метастатического КРР, но статистически значимые различия в эффективности были получены только в подгруппе пациентов с правосторонней локализацией КРР. Целесообразность назначения приведенных схем химиотерапии должна быть определена химиотерапевтом в зависимости от клинической ситуации.

### Генетический вариант PIK3CA E542K

замена в 9 кодирующем экзоне гена PIK3CA, приводит к конститутивной активности p110α (PIK3CA) (PMID: 25533673). Достоверных данных о влиянии наличия активирующих мутаций в гене PIK3CA на чувствительность КРР к Бевацизумабу не опубликовано. По данным ретроспективного исследования сочетание активирующих мутаций в генах PIK3CA и APC является предикторным фактором неблагоприятного прогноза в отношении ОВ после проведения неoadъювантной химиотерапии и резекции печени. Применение

Бевацизумаба статистически значимо улучшало патологоанатомический ответ на неoadъювантную химиотерапию в этой группе пациентов (ОР 2,22;  $p=0,001$ ) (PMID: 28379870).

По данным ретроспективного исследования регулярный прием терапевтических доз Аспирина (325 мг в сутки) после постановки диагноза связан со статистически значимым увеличением опухольспецифической выживаемости (ОР 0,18; 95% ДИ 0,06-0,61;  $p<0,001$ ) и ОВ (ОР 0,54; 95% ДИ, 0,31-0,94;  $p=0,01$ ) у пациентов с КРР при наличии активирующих мутаций в гене PIK3CA (PMID: 23094721).

В крупном рандомизированном исследовании изучалась эффективность Рофекоксиба (ингибитор COX-2) по сравнению с плацебо в снижении риска развития рецидива после хирургического лечения КРР, а также его влияние на ОВ (PMID: 24062397). Авторы не обнаружили различий в изучаемых показателях, в том числе в подгруппе пациентов с наличием мутаций в 9 или 20 экзонах PIK3CA. Однако наблюдалось достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (ОР 0,11; 95% ДИ, 0,001-0,805;  $p=0,023$ ) и тенденция к увеличению ОВ в подгруппе пациентов с наличием активирующих мутаций в гене PIK3CA, принимавших низкие дозы Аспирина (<100 мг в сутки) в связи с наличием сопутствующих заболеваний.

Ингибиторы PI3K – Бупарлисиб и Алпелисиб достоверно улучшили показатели медианы выживаемости без прогрессирования у пациенток с ER+HER2- раком молочной железы в исследованиях III фазы (PMID: 29223745, 31091374). Однако в исследованиях ранних фаз объективный ответ при назначении Бупарлисиба в монорежиме или в комбинации с Иринотеканом у предлеченных пациентов с КРР составил 0%

Таким образом, наличие активирующих мутаций в гене PIK3CA в сочетании с мутациями в гене APC является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении ОВ у пациентов с метастатическим КРР. По данным ретроспективного исследования добавление Бевацизумаба достоверно улучшает



## Интерпретация исследования

частоту объективного ответа (ЧОО) и выполненных резекций при наличии мутаций в гене PIK3CA у пациентов с метастатическим КРР. Прием Аспирина достоверно увеличивает ОБ у пациентов с КРР с мутациями PIK3CA.

На данный момент известно, что наличие активирующих мутаций в генах PIK3CA и KRAS не влияет на эффективность Бевацизумаба в лечении КРР (PMID: 25742472).

Сочетание наличия мутаций в генах APC и KRAS более характерно для третьего молекулярного подтипа КРР (метаболического) (PMID: 26457759). Применение схемы химиотерапии FOLFIRI связано с преимуществом в ВБП, а также в ОБ по сравнению с FOLFOX у пациентов с третьим молекулярным подтипом КРР, хотя статистическая значимость не была достигнута (PMID: 29721154).

### Генетический вариант APC Y1376\*

– данный вариант описан в литературе и является инактивирующим (COSMIC, COSMIC 18861). Наличие инактивирующих мутаций APC при КРР связано с активацией сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин (PMID: 26542362, 26091037).

### Полиморфизм гена HNF1A I27L

ассоциирован с высокой медианой ВБП при назначении Иринотекан-содержащих схем терапии метастатического КРР (PMID: 29066969). Данный полиморфизм был предиктивным маркером увеличения ВБП в итальянской когорте пациентов при назначении Иринотекан-содержащих схем химиотерапии в первой линии терапии метастатическом КРР (ОР составили 0,74 и 0,72, соответственно,  $p=0,076$  и  $0,038$ ). Связь между наличием полиморфизма HNF1A I27L и повышением ВБП при назначении Иринотекан-содержащих схем химиотерапии была обнаружена при объединенном анализе двух когорт (ОР 0,72;  $p=0,002$ ).

**Рассчитанная по результатам секвенирования мутационная нагрузка опухоли (ТМВ) составила 7 мутаций/Мб.** По данным ретроспективных исследований такое значение ТМВ является

неблагоприятным прогностическим фактором при КРР. Иммунотерапия потенциально неэффективна. Нет данных о влиянии ТМВ на чувствительность опухоли к комбинации иммунотерапии и таргетной/химиотерапии.

### Результаты иммуногистохимического (ИГХ) анализа опухоли и оценки наличия микросателлитной нестабильности (MSI)

1. Выявлено отсутствие экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток и лимфоцитов (TPS<1%, TIL-0%). Проведен фрагментный анализ ДНК опухоли: не выявлено признаков микросателлитной нестабильности (MSS статус).

В мета-анализе, включившем 3481 пациентов из 10 исследований оценивали корреляцию между экспрессией маркера PD-L1 и прогнозом пациентов при метастатическом КРР. Высокая экспрессия PD-L1 была в значительной степени связана с неблагоприятным прогнозом при анализе ( $p=0,04$ ). Экспрессия PD-L1 была связана с лимфатической инвазией (ОР 3,49, 95% ДИ 1,54-7,90,  $p=0,003$ ) и поздними стадиями КРР (III/IV) (ОР 1,77, 95% ДИ 1,41-2,23,  $p<0,00001$ ) (PMID: 30609938).

В мультикогортное исследование KEYNOTE-028 были включены пациенты с прогрессирующим, устойчивым к лечению, PD-L1-позитивным КРР, независимо от статуса MSI. Пациенты получали Пембролизумаб до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Из 137 пациентов с КРР у 33 (24%) были PD-L1-позитивные опухоли, из которых 23 пациента были включены в исследование. Медиана времени наблюдения составила 5,3 месяца. Наблюдался один частичный ответ у пациента (4%) с высоким уровнем MSI (MSI-H) (PMID: 29284010).

Во II фазе клинического исследования изучалась эффективность Ниволумаба в лечении КРР, объективный ответ наблюдался у 35,8% пациентов с MSI-H по сравнению с 21,4% пациентов с КРР с MSS статусом (PMID: 28734759).



## Интерпретация исследования

В I фазе клинического исследования изучалась эффективность и безопасность комбинации Регорафениба и Ниволумаба во второй и последующих линиях терапии метастатического КРР и рака желудка. В исследование были включены 50 пациентов (25 с КРР, 25 с раком желудка), получивших Регорафениб в различных дозовых режимах 80-160 мг в сутки 1-21 дни 4-х недельного цикла и Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели. Среднее количество предыдущих линий терапии составило 3 (2-8). Объективный ответ был зарегистрирован у 19 пациентов (38%), в том числе в 11 случаях MSS-рака желудка, 7 случаях MSS-КРР и 1 случае MSI-H-КРР, ЧОО составила 44% при раке желудка и 29% — при MSS-КРР. У 3 из 7 пациентов с раком желудка, получивших ранее анти-PD-1 терапию, наблюдался частичный ответ.

На данный момент нет результатов крупных рандомизированных исследований, показавших потенциальную эффективность анти-PD-1/PD-L1 терапии в монорежиме при MSS-КРР вне зависимости от экспрессии PD-L1. Однако, опубликованы результаты исследования I фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации Регорафениба и Ниволумаба во второй и последующей линии терапии КРР. Инициирован набор пациентов в несколько исследований по изучению эффективности данной комбинации при КРР (NCT03712943, NCT04030260).

### 2. Обнаружена потеря экспрессии p16.

На клеточных культурах КРР применение Палбоциклиба в сочетании с 5-фторурацилом и Иринотеканом показало синергическое действие препаратов на выживаемость клеток (PMID: 28486050). Во II фазе исследования изучалась эффективность и безопасность применения Палбоциклиба в терапии КРР с активирующими мутациями в гене KRAS с положительной экспрессией pR. У 6 из 9 (66,7%) пациентов при первом контрольном обследовании наблюдалось уменьшение объема таргетных очагов. Авторы пришли к выводу, что Палбоциклиб обладает низкой эффективностью в монорежиме, но благоприятным профилем безопасности.

Эффективность Палбоциклиба может изучаться в комбинации с препаратами с низкой гематологической токсичностью.

3. В связи с отсутствием гиперэкспрессии HER-2 на поверхности опухолевых клеток (по данным ИГХ) анти-HER2 терапия потенциально неэффективна (PMID: 27108243).

### По результатам анализа методом FISH:

не выявлено амплификации гена HER-2 — анти-HER-2-терапия предположительно неэффективна;

не выявлено амплификации гена MET — ингибиторы c-Met потенциально неэффективны.



## Заключение

---

**В** связи с наличием варианта G12V в гене KRAS, назначение анти-EGFR терапии потенциально неэффективно. Опираясь на полученные данные, наиболее эффективными комбинациями в первой линии терапии являются FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI с Бевацизумабом. Учитывая наличие полиморфизма HNF1A I27L и наиболее вероятный метаболический молекулярно-генетический подтип опухоли, назначение химиотерапии по схеме FOLFIRI по данным ретроспективных исследований в первой линии терапии более эффективно. Комбинация FOLFOXIRI и Бевацизумаба показала достоверное преимущество при назначении в первой линии терапии первично-нерезектабельного метастатического КРР по сравнению с FOLFIRI + Бевацизумаб. Однако подгрупповой анализ показал, что статистически значимое преимущество было достигнуто только при правосторонней локализации опухоли. Таким образом, целесообразность назначения комбинации FOLFOXIRI с Бевацизумабом в первой линии терапии может быть определена химиотерапевтом.

Прием Аспирина достоверно улучшал ОВ пациентов с КРР с мутациями PIK3CA; добавление Аспирина в дозе 325 мг в сутки может рассматриваться при отсутствии противопоказаний. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 не показал подобных результатов в проспективных исследованиях.

Не обнаружено маркеров чувствительности/резистентности к Афлиберцепту, Регорафенибу, TAS-102, назначение которых может быть рассмотрено в поздних линиях терапии.

Потенциально неэффективно назначение анти-EGFR терапии (Цетуксимаб, Панитумумаб), анти-PD-1 терапии (Ниволумаб, Пембролизумаб) и анти-HER-2 терапии (Трастузумаб, Пертузумаб, Лапатиниб), а также ингибиторов c-Met.

## Препараты

### Потенциально эффективные препараты \*

\* опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при этом заболевании

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
Бевацизумаб FOLFOXIRI	Комбинация одобрена при данном заболевании	KRAS G12V	B1: Клин. испытания, поздняя фаза
Бевацизумаб FOLFIRI	Комбинация одобрена при данном заболевании	KRAS G12V PIK3CA E542K	B4: Когортное исследование B4: Когортное исследование
Бевацизумаб FOLFOX	Комбинация одобрена при данном заболевании	KRAS G12V PIK3CA E542K	B4: Когортное исследование B4: Когортное исследование
Аспирин	Одобен при другом заболевании	PIK3CA E542K	B: Клин. данные
Регорафениб Ниволумаб	Комбинация находится в процессе исследований	MSS	B2: Клин. испытания, ранняя фаза
Иринотекан	Одобен при данном заболевании	HNF1A I27L	B4: Когортное исследование
Адоптивная иммунотерапия	Находится в процессе исследований	KRAS G12V	E: Косвенные данные

### Уровни доказательности:

A: Одобрение FDA, рекомендации NCCN, ASCO, ESMO, МинЗдрава, RUSSCO

B1: Клинические исследования поздних фаз (III/IV фазы)

B2: Клинические исследования ранних фаз (I/II фазы)

B3: Мета-анализ

B4: Когортное исследование

C: Отдельные клинические случаи

D: Доклинические исследования (клеточные линии, животные модели)

E: Исследования in silico (вычислительные предсказания).

\*\*Уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP.



## Препараты

### Потенциально эффективные препараты при других заболеваниях\*

\*опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при ином заболевании (опухоль другой локализации или гистологического типа)

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
Алпелисиб	Одобен при другом заболевании	PIK3CA E542K	A: Подтверждено
Бупарлисиб	Одобен при другом заболевании	PIK3CA E542K	A: Подтверждено

### Потенциально неэффективные препараты \*

\* опубликованы данные о неэффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при этом или другом заболевании

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
Панитумумаб <sup>1</sup>	Одобен при данном заболевании	KRAS G12V	A: Подтверждено
Цетуксимаб	Одобен при другом заболевании	KRAS G12V	A: Подтверждено
Цетуксимаб Селуметиниб	Комбинация одобрена при другом заболевании	KRAS G12V	B2: Клини. испытания, ранняя фаза
Иринотекан Цетуксимаб Вемурафениб	Комбинация одобрена при данном заболевании	BRAF WT	B2: Клини. испытания, ранняя фаза
Пембролизумаб	Одобен при данном заболевании	MSS	B2: Клини. испытания, ранняя фаза
Ипилимумаб <sup>2</sup> Ниволумаб	Комбинация одобрена при данном заболевании	MSS	B2: Клини. испытания, ранняя фаза
Пертузумаб Трастузумаб	Комбинация одобрена при другом заболевании	HER2 отсутствие амплификации HER2 2+	B2: Клини. испытания, ранняя фаза B2: Клини. испытания, ранняя фаза

## Препараты

### Потенциально неэффективные препараты \*

\* опубликованы данные о неэффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при этом или другом заболевании

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
Лапатиниб Трастузумаб	Комбинация одобрена при другом заболевании	HER2 отсутствие амплификации HER2 2+	B2: Клини. испытания, ранняя фаза B2: Клини. испытания, ранняя фаза
Кабозантиниб	Одобен при другом заболевании	Отсутствие амплификации MET	C: Отд. клини. случаи
Рофекосиб	Одобен при другом заболевании	PIK3CA E542K	B4: Когортное исследование

### Потенциально токсичные препараты \*

\* опубликованы данные о большей вероятности развития нежелательных явлений в случае обнаружения специфического биомаркера

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
Иринотекан	Одобен при данном заболевании	UGT1A1 G71R	D: Доклин. исследования

### Другие препараты \*

\* опубликованные данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера отсутствуют или противоречивы; препарат одобрен при данном заболевании

Препарат	Одобен	Маркер	Уровень доказательности**
TAS-102	Одобен при данном заболевании	KRAS G12V	A: Подтверждено
Афлиберцепт	Одобен при данном заболевании	-	A: Подтверждено
Регорафениб	Одобен при данном заболевании	KRAS G12V	B4: Когортное исследование

<sup>1</sup> [HTTP://STATIC.GOVERNMENT.RU/MEDIA/FILES/A5DTKAHMBI3JMTIGZDSOKC7G6VWDSHXI.PDF](http://static.government.ru/media/files/A5DTKAHMBI3JMTIGZDSOKC7G6VWDSHXI.PDF)

<sup>2</sup> PMID: 29355075



## KRAS

Белки семейства Ras связывают ГТФ/ГДФ и обладают собственной ГТФ-азной активностью. Играют важную роль в регуляции клеточной пролиферации (PubMed: 23698361, PubMed: 22711838). Являются промоторами онкогенеза, индуцируя подавление транскрипции онко-супрессоров на клеточных линиях колоректального рака (PubMed: 24623306).

### Вариант - G12V

Глубина покрытия: 758

Тип: Замена, missense

Аллельная частота: 13%

Класс варианта: Соматическая

### Комментарий:

Данная мутация во втором кодоне гена KRAS описана ранее и является активирующей. На данный момент опубликована серия проспективных клинических исследований, подтверждающих наличие резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов, опухоль которых имеет активирующую мутацию в KRAS или NRAS (PMID: 24024839, <https://meetinglibrary.asco.org/record/89575/abstract>). Согласно последним рекомендациям NCCN и RUSSCO, учитывающим результаты исследований CRYSTAL и OPUS, наличие активирующих мутаций в гене KRAS является противопоказанием для добавления анти-EGFR терапии к стандартной схеме лечения.

В мета-анализе, включившем 12 клинических исследований и 2266 пациентов, изучалось влияние наличия активирующих мутаций в гене KRAS на эффективность химиотерапии в комбинации с Бевацизумабом в терапии метастатического КРР (PMID: 23828442). ЧОО при наличии мутации в гене KRAS (KRAS mut) составила 48,3% и 58,4% при KRAS WT. Медиана ВБП была достоверно выше у пациентов с KRAS WT 11,8 месяца против 9,42 месяца в группе KRAS mut (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,98;  $p=0,02$ ). Также наблюдались статистически значимые различия в медиане ОБ между группами, которая составила 20,2 месяца и 24,5 месяца в группах KRAS mut и KRAS WT (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46-0,92;  $p=0,01$ ). Таким образом, наличие активирующих мутаций в гене KRAS является неблагоприятным прогностиче-

Частота в популяции: 0%

Предполагаемый эффект варианта: Возможно патогенная

Биологический эффект: STR\_Pathogenic

ским фактором при назначении Бевацизумаба в комбинации с химиотерапией.

В ретроспективном исследовании изучалась эффективность химиотерапии содержащей Иринотекан или Оксалиплатин в комбинации с Бевацизумабом в первой линии терапии метастатического КРР в зависимости от наличия мутаций в гене KRAS (PMID: 27155924). В группе пациентов с мутациями в KRAS не наблюдалось различий в медиане ВБП, которая составила 8,5 месяцев в подгруппе Оксалиплатина против 9,1 месяца в подгруппе Иринотекана (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,73-1,66;  $p=0,65$ ). Также в группе с мутациями в KRAS не обнаружено различий в медиане ОБ, которая составила 23,4 месяца в подгруппе Оксалиплатина против 23,6 месяца в подгруппе Иринотекана (ОР 1,30; 95 % ДИ 0,81-2,09;  $p=0,27$ ).

В исследовании III фазы TRIBE сравнивалась эффективность комбинаций FOLFOXIRI + Бевацизумаб и FOLFIRI + Бевацизумаб в первой линии химиотерапии первично-нерезектабельного метастатического КРР (PMID: 26338525). В исследование были включены 508 пациентов, рандомизированных на две группы 1:1. Медианы ВБП составили 12,3 месяца (95% ДИ 11,0-13,3) в группе FOLFOXIRI против 9,7 месяца (9,2-10,9) в группе FOLFIRI (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65-0,93;  $p=0,006$ ). Медианы ОБ составили 29,8 месяца (95% ДИ 26,0-34,3) в группе FOLFOXIRI против 25,8 месяца (22,5-29,1) в группе FOLFIRI, наблюдаемые различия статистически достоверны (ОР

## Результаты секвенирования Клинически значимые варианты

0,80, 95% ДИ 0,65-0,98;  $p=0,03$ ). Подгрупповой анализ показал статистически значимый выигрыш в ОВ в подгруппе пациентов с правосторонней локализацией опухоли. У пациентов с наличием активирующих мутаций во 2-4 экзонах KRAS наблюдалась тенденция к уменьшению ВБП (ОР 1,16, 0,88-1,53;  $p=0,30$ ) и ОВ (ОР 1,30, 95% ДИ 0,94-1,79,  $p=0,11$ ) по сравнению с группой пациентов с опухолями с KRAS дикого типа вне зависимости от терапии. Медианы ВБП в подгруппе с мутациями KRAS составили 12,0 месяцев (10,3-13,2) в группе FOLFOXIRI против 9,5 месяцев (8,8-11,1) в группе FOLFIRI, медианы ОВ составили 27,3 месяца (22,0-31,3) против 27,3 месяца (22,0-31,3), соответственно, различия не были статистически достоверными. Однако, мета-анализ трех исследований, изучавших эффективность комбинаций FOLFOXIRI + Бевацизумаб и FOLFIRI/FOLFOX + Бевацизумаб в первой линии химиотерапии первично-нерезектабельного метастатического КРР, показал наличие статистически достоверного выигрыша в медиане ВБП при назначении комбинации FOLFOXIRI + Бевацизумаб (ОР 0,77; 90% ДИ, 0,61-0,96) (PMID: 30092572).

В исследовании III фазы сравнивалась эффективность Регорафениба по сравнению с плацебо в терапии метастатического КРР, резистентного к стандартным терапевтическим опциям (PMID: 27389564). В исследование включены 204 пациента, рандомизированных 2:1 в группы в группы Регорафениба и Плацебо. Медиана ОВ была достоверно выше в группе Регорафениба 8,8 месяца против 6,3 месяца (ОР 0,55, 95% ДИ 0,40-0,77,  $p=0,00016$ ). Подгрупповой анализ не показал различий в эффективности Регорафениба в зависимости от KRAS-статуса опухоли. Стоит отметить, что исследование проведено на азиатской популяции. Однако ретроспективный анализ результатов исследований REBECCA и CORRECT показал, что наличие мутации в гене KRAS связано с достоверным повышенным риском прогрессирования (ОР 1,25, ДИ 1,04-1,49,  $p=0,016$ ) на фоне терапии Регорафенибом.

Таким образом, наличие мутации в гене KRAS является негативным прогностическим фактором

при назначении Регорафениба, но назначение Регорафениба достоверно эффективнее плацебо у пациентов с метастатическим КРР, резистентным к стандартным терапевтическим опциям вне зависимости от статуса мутаций KRAS.

В исследовании III фазы сравнивалась эффективность TAS-102 по сравнению с плацебо в терапии метастатического КРР, резистентного к стандартным терапевтическим опциям (PMID: 30214286). В исследование включены 798 пациентов, рандомизированных 2:1 в группы в группы TAS-102 и Плацебо. Медианы ОВ составили 7,1 месяца в группе TAS-102 против 5,3 месяца в группе Плацебо, различия были статистически достоверны. Эффективность TAS-102 не зависела от наличия или отсутствия мутаций в гене KRAS, TAS-102 имел статистически значимое преимущество в обеих группах.

В I фазе проспективного клинического исследования изучалась безопасность и эффективность комбинированной терапии Селуметинибом и Цетуксимабом в лечении злокачественных новообразований с активирующими мутациями в гене KRAS (PMID: 26666244). В когорте пациентов с КРР ( $n=14$ ) были получены следующие результаты: стабилизация болезни по критериям RECIST 1.1 была достигнута у 5 пациентов (35,7%), прогрессирование заболевания у 9 (64,3%). Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия ингибиторами MEK и анти-EGFR препаратами обладает минимальной активностью в лечении пациентов с мутациями KRAS.

Опубликован единственный клинический случай успешного применения аутологичной трансплантации CD8+ Т-лимфоцитов против неопитопа, содержащего фрагмент KRAS G12D у пациента с метастатическим КРР (PMID: 27959684). Эктомия нескольких метастатических узлов в легких была выполнена для пациентки с метастатическим КРР с последующим выделением инфильтрирующих CD8+ Т-лимфоцитов, реактивных против KRAS G12D. После аутологичной трансплантации наблюдался частичный ответ на терапию длительностью 9 месяцев.



## UGT1A1

Фермент УДФ-глюкуронилтрансфераза, кодируемый геном UGT1A1, участвует в конъюгации и последующей элиминации потенциально токсичных ксенобиотиков и эндогенных соединений. Эта изоформа глюкуронирует билирубин IX-а с формированием IX-а-C8 и IX-а-C12 моноконъюгатов и диконъюгатов. UGT1A1 катализирует образование глюкуронидов различных соединений, включая лекарственные препараты (PMID: 19545173,19830808).

### Вариант - G71R

**Глубина покрытия:** 854

**Тип:** Замена, missense\_variant

**Аллельная частота:** 49,6%

**Класс варианта:** Соматическая

**Частота в популяции:** 0,2%

**Предполагаемый эффект варианта:** Вероятно безвредная

### Комментарий:

Ген UGT1A1 кодирует УДФ-глюкуронилтрансферазу - ключевой фермент в метаболизме билирубина. Показано, что наличие данного полиморфизма ассоциировано с развитием синдрома Жильбера, что наиболее изучено в азиатской популяции (PMID:29137095, 30544479). В исследованиях по фармакокинетике показано, что наличие полиморфизма G71R в гетерозиготном состоянии связано со снижением функции фермента на 30-40% по сравнению с UGT1A1 дикого типа (PMID: 9630669). Нарушение функции UGT1A1 приводит к замедлению элиминации Иринотекана и повышению частоты нежелательных явлений 3-4 степени при его применении (PMID: 15297419).



## Результаты секвенирования Клинически значимые варианты

### PIK3CA

Фосфоинозитол-3-киназа, фосфорилирует фосфотидилинозитол. Фосфотидилинозитол-4- фосфат и фосфатидил-4,5-бифосфат до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). PIP3 играет ключевую роль в активации AKT1 и PDK1, активируя сигнальные каскады вовлеченные в регуляцию процессов роста, выживаемости и пролиферации клеток, изменение их подвижности и морфологии. PIK3CA участвует в клеточном ответе на факторы роста. После взаимодействия факторов роста EGF, IGF1, VEGFA и PDGF с их рецепторами, происходит активация PIK3CA. Вовлечен в передачу сигналов внутрь клетки от инсулиноподобных факторов роста. Активирует миграцию эндотелиальных клеток в ответ на взаимодействие с VEGFA, через регуляцию активности RhoA. Вовлечен в лимфангиогенез. При стимулировании EGF или FGF2 со своими рецепторами на поверхности клеток, но не PDGF. Регулирует формирование псевдоподий через активацию PDK1/AKT1. Вовлечен в кардиомиогенез через активацию AKT1. Активирует васкулогенез эмбриональных стволовых клетках через PDK1- и PKC-зависимые сигнальные пути. Также обладает серин-треонинкиназной активностью: фосфорилирует PIK3R1 (p85a, регуляторную субъединицу), EIF4, EBP1 и H-Ras. Играет роль в фагоцитозе и пиноцитозе (PMID: 21708979, 26593112). катализирует образование глюкуронидов различных соединений, включая лекарственные препараты (PMID: 19545173,19830808).

#### Вариант - G71R

**Глубина покрытия:** 483  
**Тип:** Замена, missense\_variant  
**Аллельная частота:** 18%  
**Класс варианта:** Соматическая  
**Частота в популяции:** 0%

**Предполагаемый эффект варианта:** Возможно патогенная

**Биологический эффект:** Данный вариант находится в спиральном домене киназы p110α и изменяет функцию белка, приводя к его активации (PMID: 22357840).

#### Комментарий:

Наличие активирующих мутаций в гене PIK3CA ассоциировано с наличием мутаций в гене KRAS ( $p < 0,0001$ ) (22357840).

В ретроспективном исследовании было показано, что наличие активирующих мутаций в PIK3CA ассоциировано с более низкой ЧОО на анти-EGFR терапию (OR 0,35; 95% ДИ, 0,13–0,83;  $p=0,015$ ) и тенденцией к снижению ОВ (PMID: 20619739). Однако, авторы не нашли статистически значимого различия в ЧОО, безрецидивной выживаемости и ОВ между пациентами с наличием мутаций в 9-10 экзонах PIK3CA и PIK3CA дикого типа.

Мета-анализ 22 исследований показал, что наличие активирующих мутаций в гене PIK3CA ассоциировано с достоверным снижением ЧОО

на анти-EGFR терапию (OR 0,39; 95% ДИ, 0,19-0,83) и уменьшением ОВ (OR 1,43; 95% ДИ 1,02-2,00), а также тенденцией к снижению медианы ВБП (PMID: 24666267). При этом авторы не изучали разницу между влиянием на клинические показатели мутаций в 9-10 и 20 экзонах PIK3CA.

Достоверных данных о влиянии наличия активирующих мутаций в гене PIK3CA на чувствительность опухоли к Бевацизумабу не опубликовано. По данным ретроспективного исследования сочетание активирующих мутаций в генах PIK3CA и APC являются предикторным фактором плохого прогноза в отношении ОВ после проведения неоадьювантной химиотерапии и резекции печени (PMID: 28379870). Трехлетняя ОВ составила 44% в подгруппе с мутациями в APC и PIK3CA против



## Результаты секвенирования Клинически значимые варианты

84% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Применение Бевацизумаба статистически значимо улучшало патологоанатомический ответ на неоадъювантную химиотерапию в этой группе пациентов (ОР 2,22;  $p = 0,001$ ) (PMID: 28379870).

По данным ретроспективного исследования регулярный прием терапевтических доз аспирина (325 мг в сутки) после постановки диагноза связан со статистически значимым увеличением опухолевоспецифической выживаемости (ОР 0,18, 95% ДИ 0,06-0,61,  $p < 0,001$ ) и ОВ (0,54; 95% ДИ, 0,31-0,94;  $p = 0,01$ ) у пациентов с КРР при наличии активирующих мутаций в гене PIK3CA (PMID: 23094721).

Кроме того, прием аспирина в группе с PIK3CA дикого типа не оказывал влияния на ОВ. В крупном рандомизированном исследовании изучалась эффективность Рофекоксиба (ингибитор циклооксигеназы COX-2) по сравнению с плацебо в снижении риска развития рецидива после хирургического лечения КРР, а также его влияние на ОВ (PMID: 24062397). В данном исследовании не наблюдалось различий в изучаемых показателях, в том числе в подгруппе пациентов с наличием мутаций в 9 или 20 экзонах PIK3CA. Однако, авторы показали достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (ОР 0,11; 95% ДИ, 0,001-0,805;  $p = 0,023$ ) и тенденцию к увеличению ОВ в подгруппе пациентов с наличием активирующих мутаций в гене PIK3CA, принимавших низкие дозы аспирина (<100 мг сутки) в связи с наличием сопутствующих заболеваний.

В I фазе клинического исследования изучалась эффективность комбинации Цетуксимаба, Эверолимуса (ингибитор mTOR) и Иринотекана во второй линии терапии метастатического КРР (PMID: 25750312). Медиана ВБП в группе пациентов, получавших Иринотекан и Эверолимус составила 2,9 месяца, медиана ОВ – 5,8 месяца. Таким образом, данная терапевтическая стратегия потенциально неэффективна.

Ингибиторы PI3K – Бупарлисиб и Алпелисиб достоверно улучшили показатели медианы ВБП у

пациенток с ER+HER2- раком молочной железы в исследованиях III фазы (PMID: 29223745, 31091374). Однако в исследованиях ранних фаз объективный ответ при назначении Бупарлисиба в монорежиме или в комбинации с Иринотеканом у предлеченных пациентов с КРР составил 0%

## Результаты секвенирования Клинически значимые варианты

### APC

Опухолевый супрессор. APC способствует быстрой деградации  $\beta$ -катенина, и, таким образом, является негативным регулятором сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин. Активность APC коррелирует с его фосфорилированием. Активирует GEF-активность для SPATA13 и ARHGEF4. Участвует в миграции клеток, индуцированной факторами роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor, HGF). Требуется для JNK-зависимого повышения уровня MMP9 при KPP. Действует как медиатор HER2-зависимой стабилизации микротрубочек в кортикальном слое (PMID: 10947987, 17599059, 19151759, 19893577, 20937854).

#### Вариант - Y1376\*

**Глубина покрытия:** 854  
**Тип:** Замена, stop\_gained  
**Аллельная частота:** 26,9%  
**Класс варианта:** Соматическая

**Частота в популяции:** 0%

**Предполагаемый эффект варианта:** Возможно патогенная

**Биологический эффект:** С неизвестной биологической значимостью

#### Комментарий:

Данный вариант описан в литературе и является инактивирующим (COSMIC). Наличие инактивирующих мутаций при KPP связано с активацией сигнального пути WNT/ $\beta$ -катенин (PMID: 26542362, 26091037).

По данным ретроспективного исследования сочетание активирующих мутаций в генах PIK3CA и APC являются предикторными факторами плохого прогноза в отношении ОВ после проведения неoadъювантной химиотерапии и резекции печени (PMID: 28379870).

Трехлетняя ОВ составила 44% в подгруппе с мутациями APC и PIK3CA против 84% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Применение Бевацизумаба статистически значимо улучшало патологоанатомический ответ на неoadъювантную химиотерапию в этой группе пациентов (ОР 2,22;  $p = 0,001$ ) (PMID: 28379870).



## Результаты секвенирования Клинически значимые варианты

### HNF1A

Транскрипционный фактор регулирующий органоспецифичную экспрессию множества генов, особенно в островковых клетках поджелудочной железы и печени. Регулятор экспрессии различных генов в печени. Связывается со специфичным сайтом 5'- GTTAATNATTAAC-3' (PMID: 10966642, 12453420).

#### Вариант - I27L

Глубина покрытия: 444

Тип: Замена, missense\_variant

Аллельная частота: 99,1%

Класс варианта: Герминативная

Частота в популяции: 33,7%

Предполагаемый эффект варианта: Вероятно безвредная

#### Комментарий:

Опубликованы данные о том, что наличие данного полиморфизма у пациентов с КРР связано с лучшей ВБП при назначении Иринотекана (PMID: 29066969). Данный полиморфизм был предиктивным маркером увеличения ВБП в канадской когорте и достиг статистической значимости в итальянской когорте пациентов при назначении Иринотекан-содержащих схем химиотерапии при метастатическом КРР (ОР 0,74 и 0,72, соответственно,  $p=0,076$  и  $0,038$ ). Связь между наличием полиморфизма HNF1A I27L и повышением ВБП при назначении Иринотекан-содержащих схем химиотерапии была обнаружена в объединенном анализе двух когорт (ОР 0,72;  $p=0,002$ ).

## Результаты секвенирования **Полиморфизмы**

### **ERCC2**

АТФ-зависимая 5'-3' ДНК хеликаза, компонент TFIIH базального транскрипционного фактора. Вовлечен в эксцизионную репарацию (NER) ДНК, путем раскручивания ДНК. Также участвует в транскрипции РНК с помощью связывания комплекса, активирующего CDK-киназу, состоящего из CDK7, циклина H, MAT1 и комплекса TFIIH. Вовлечен в регуляцию рецепторной активности витамина D. Как часть комплекса связанного с митотическим веретеном деления, играет роль в сегрегации хромосом. Может влиять на возрастные процессы и стимулировать развитие рака кожи (PMID: 10024882, 15494306, 20797633, 8413672).

#### **Вариант - K751Q**

**Глубина покрытия:** 936

**Тип:** Замена, missense\_variant

**Аллельная частота:** 53,5%

**Класс варианта:** Герминативная

**Частота в популяции:** 37,9%

**Предполагаемый эффект варианта:** Вероятно безвредная

#### **Комментарий:**

Наличие обнаруженного полиморфизма в гене ERCC2 связано со статистически значимым уменьшением безрецидивной выживаемости и объективным ответом на Цисплатин при остеосаркоме (PMID: 19434073).



## PTPRD

Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству РТР-фосфотаз. РТР-фосфотазы известны как молекулы, регулирующие различные клеточные процессы, включая рост, дифференцировку, митотический цикл и онкогенную трансформацию. Белки из этого семейства состоят из внеклеточной части, одного внутримембранного сегмента и двух цитоплазматических каталитических доменов. Внеклеточная часть этого белка состоит из трех иммуноглобулин-подобных и восьми фибронектин III типа-подобных доменов. Исследования генов этого семейства на животных моделях показали, что данные фосфатазы участвуют в процессах стимуляции роста нервов и регулировании роста аксонов.

### Вариант - M1059fs

**Глубина покрытия:** 171

**Тип:** Индел, frameshift\_variant

**Аллельная частота:** 32,2%

**Класс варианта:** Соматическая

**Частота в популяции:** 0%

**Предполагаемый эффект варианта:** Возможно патогенная

**Биологический эффект:** Вариант с большой вероятностью нарушает функцию белка

### Комментарий:

Вариант PTPRD M1059fs ранее не был описан в литературе, но предположительно связан с инактивацией белка. На клеточных линиях рака головы и шеи доказано, что потеря экспрессии фосфатазы STAT3 – PTPRD приводит к гиперактивации STAT3 и повышению чувствительности опухолевых клеток к ингибиторам STAT3 (PMID: 26267899). Активация STAT3 ассоциирована с низкой ОВ на фоне терапии КРР анти-EGFR препаратами (Цетуксимаб, Панитумумаб) (PMID: 23083634). На клеточных линиях КРР показано, что инактивация PTPRD приводит к резистентности к анти-EGFR терапии (PMID: 24556630). Добавление ингибитора STAT3 – Куркурбитацина способствовало преодолению резистентности клеточных культур КРР к анти-EGFR терапии (PMID: 24556630). На данный момент опубликованы статьи, в которых описано, что Сунитиниб и Сорафениб также ингибируют активность STAT3 (25013907, 23471661).

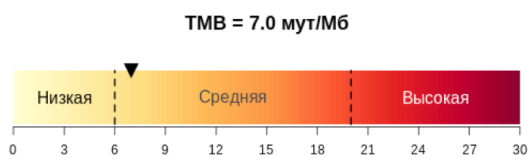
## Результаты секвенирования Мутационная нагрузка опухоли

Показатель мутационной нагрузки опухоли (Tumor Mutational Burden, TMB) отражает количество мутаций, обнаруженных в опухоли. TMB определяется как число соматических мутаций на миллион оснований (Мб) ДНК. Этот тип биомаркера используется для прогнозирования эффективности иммунотерапии (ингибиторов иммунных контрольных точек). Опухоли с относительно высокими значениями TMB считаются более иммуногенными.

В представленном анализе используется расчет TMB согласно работе Chalmers et al, 2017 (PMID: 28420421). В настоящее время отсутствует стандартизация для расчета TMB, также для многих типов опухолей не установлены диапазоны значений TMB, соответствующие высокой и низкой мутационной нагрузке.

**Результат расчета мутационной нагрузки по результатам таргетного секвенирования опухолевой ДНК:**

**Клиническая значимость результата**



В ретроспективном анализе результатов исследования CALGB/SWOG 80405 изучалось влияние различных молекулярно-генетических маркеров на эффективность терапии КРР и прогноз пациентов. Мутационная нагрузка опухоли была определена у 536 пациентов. У пациентов с отсутствием микросателлитной нестабильности, MSS, (n=475) среднее значение TMB составило 6 мутаций/Мб. Авторы определили значение 8 мут/Мб и более как высокий уровень TMB (23% пациентов (n=107)) и менее 8 мут/Мб как низкий уровень TMB (77% пациентов (n=366)). ОВ пациентов с высоким уровнем TMB была достоверно выше, чем в группе с низким уровнем TMB 33,8 месяца против 28,1 месяца (ОР 0,73, 95% ДИ, 0,57-0,95).

В другом ретроспективном клиническом исследовании изучалось влияние TMB на эффективность химиотерапии КРР (PMID: 29184690).

В исследование были включены 61 пациент с раком толстой кишки и 13 пациентов с раком прямой кишки, из которых 3 пациента были исключены в связи с отсутствием данных по TMB. Высокий уровень TMB был обозначен как 6 мут/Мб и более. У 42 пациентов наблюдался низкий уровень TMB (7 были исключены в связи с отсутствием клинической информации), у 29 – высокий уровень TMB (4 пациента были исключены в связи с отсутствием клинической информации). В группе с TMB менее 6 мут/Мб наблюдалось достоверное увеличение медианы ВБП при назначении Иринотекан-содержащих схем химиотерапии по сравнению с Оксалиплатин-содержащими схемами химиотерапии: 11,9 месяца против 6,5 месяцев (ОР 0,22; 95% ДИ, 0,09-0,52, p<0,002). В группе с высоким TMB статистически значимых различий между Оксалиплатин- и Иринотекан-содержащими схемами химиотерапии получено не было.

На данный момент опубликованы данные проспективного исследования, изучавшего влияние TMB на чувствительность к иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. В I фазе клинического исследования изучалась эффективность комбинации Ниволумаба и Ипилимумаба в терапии немелкоклеточного рака легкого в зависимости от TMB по сравнению с химиотерапией (PMID: 29658845). ВБП в группе пациентов с высокой TMB (>10 мут/Мб) составила 7,2 месяца (95% ДИ, 5,5-13,2) в группе иммунотерапии против 5,5 месяцев (95% ДИ, 4,4-5,8) в группе химиотерапии (ОР 0,58; 97,5% ДИ, 0,41-0,81; p<0,001). TMB более 10 мут/Мб по результатам клинического исследования 1 фазы связано с эффективностью комбинированной иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого. Однако, данные по ОВ пациентов не опубликованы.

**Вывод:** TMB 7 мут/Мб по данным ретроспективных исследований является неблагоприятным прогностическим фактором при КРР. Иммунотерапия потенциально неэффективна. Нет данных о влиянии TMB на чувствительность опухоли к комбинации иммунотерапии и таргетной/химиотерапии.



## Результаты секвенирования **Состав генетической панели**

Приведен список всех генов, которые были проанализированы методом таргетного секвенирования ДНК опухоли. Отмечены гены, в которых обнаружены клинически значимые варианты, полиморфизмы и варианты с неизвестной клинической значимостью.

### Значимые

CYP2D6	ERCC2	HNFI1A	KRAS	NF1	PIK3CA	PTPRD
--------	-------	--------	------	-----	--------	-------

### Полиморфизмы

ADAMTS20	ADGRB3	AFF3	AKAP9	ALK	ASXL1	ATR	ATRX
AURKA	AURKB	AXL	BCL2L2	BCL6	BCR	BIRC5	BUB1B
CDH11	CDH5	CHEK1	COL1A1	CSMD3	CYP2C19	DCC	DDR2
DPYD	DST	EGFR	EML4	EPHA7	EPHB6	ERBB2	ERCC1
ERCC5	FANCF	FGFR3	FLT4	FN1	HIF1A	HSP90AA1	IGF2R
IL6ST	IL7R	ITGA10	ITGB2	ITGB3	KAT6A	KNL1	LIFR
LTF	MEN1	MN1	MTR	MTRR	MYCL	MYH11	NCOA4
NIN	NLRP1	NUP214	NUP98	PAX5	PDE4DIP	PER1	PIK3CG
PIK3R2	PKHD1	PLAG1	PLCG1	PML	PMS2	PRDM1	RECQL4
RNASEL	RNF213	ROS1	RPS6KA2	SAMD9	SEPT9	SETD2	SYNE1
TET1	TET2	TNFRSF14	TNK2	TP53	TPR	TRIM33	TSHR
WRN	XPC						

### Варианты с неизвестной значимостью

AKT1	AKT2	APC	BLM	BRD3	CDK6	CMPK1	GATA2
ITGA9	MPL	NOTCH1	NOTCH2	NUMA1	PIK3C2B	PTPRT	RAF1
TAF1L	TCF12	TCF3	TFE3	USP9X			



## Результаты секвенирования **Состав генетической панели**

### Нет генетических вариантов

ABL1	ABL2	ACVR2A	ADGRA2	ADGRL3	AFF1	AKT3	AMER1
AR	ARID1A	ARID2	ARNT	ATF1	ATM	AURKC	BAP1
BCL10	BCL11A	BCL11B	BCL2	BCL2L1	BCL3	BCL9	BIRC2
BIRC3	BLNK	BMPR1A	BRAF	BRIP1	BTK	CARD11	CBL
CCND1	CCND2	CCNE1	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1	CDH2
CDH20	CDK12	CDK4	CDK8	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA
CHEK2	CIC	CKS1B	CRBN	CREB1	CREBBP	CRKL	CRTC1
CSF1R	CTNNA1	CTNNB1	CYLD	DAXX	DDB2	DDIT3	DEK
DICER1	DNMT3A	EP300	EP400	EPHA3	EPHB1	EPHB4	ERBB3
ERBB4	ERCC3	ERCC4	ERG	ESR1	ETS1	ETV1	ETV4
EXT1	EXT2	EZH2	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCG	FAS
FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR4	FH	FLCN	FLI1	FLT1
FLT3	FOXL2	FOXO1	FOXO3	FOXP1	FOXP4	FZR1	G6PD
GATA1	GATA3	GDNF	GNA11	GNAQ	GNAS	GRM8	GUCY1A2
HCAR1	HLF	HOOK3	HRAS	HSP90AB1	ICK	IDH1	IDH2
IGF1R	IGF2	IKBKB	IKBKE	IKZF1	IL2	IL21R	ING4
IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KAT6B	KDM5C
KDM6A	KDR	KEAP1	KIT	KLF6	KMT2A	KMT2C	KMT2D
LAMP1	LCK	LPP	LRP1B	LTK	MAF	MAFB	MAGEA1



## Результаты секвенирования **Состав генетической панели**

### Нет генетических вариантов

MAGI1	MALT1	MAML2	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K7	MAPK1
MAPK8	MARK1	MARK4	MBD1	MCL1	MDM2	MDM4	MET
MITF	MLH1	MLLT10	MMP2	MRE11	MSH2	MSH6	MTOR
MUC1	MUTYH	MYB	MYC	MYCN	MYD88	MYH9	NBN
NCOA1	NCOA2	NF2	NFE2L2	NFKB1	NFKB2	NKX2-1	NOTCH4
NPM1	NRAS	NSD1	NSD2	NTRK1	NTRK3	PAK3	PALB2
PARP1	PAX3	PAX7	PAX8	PBRM1	PBX1	PDGFB	PDGFRA
PDGFRB	PGAP3	PHOX2B	PIK3CB	PIK3CD	PIK3R1	PIM1	PLEKHG5
PMS1	POT1	POU5F1	PPARG	PPP2R1A	PRKAR1A	PRKDC	PSIP1
PTCH1	PTEN	PTGS2	PTPN11	RAD50	RALGDS	RARA	RB1
REL	RET	RHOH	RNF2	RRM1	RUNX1	RUNX1T1	SBDS
SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SF3B1	SGK1	SH2D1A	SMAD2
SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SMUG1	SOCS1	SOX11	SOX2
SRC	SSX1	STK11	STK36	SUFU	SYK	TAF1	TAL1
TBX22	TCF7L1	TCF7L2	TCL1A	TGFBR2	TGM7	THBS1	TIMP3
TLR4	TLX1	TNFAIP3	TOP1	TRIM24	TRIP11	TRRAP	TSC1
TSC2	UBR5	UGT1A1	VHL	WAS	WT1	XPA	XPO1
XRCC2	ZNF384	ZNF521					

## Результаты молекулярно-генетических исследований

### Иммуногистохимический анализ

Маркер	Результат
PD-L1	экспрессия не выявлена
CD8	экспрессия в интратуморальных Т-лимфоцитах
CD4	экспрессия в интратуморальных Т-лимфоцитах
HER2	2+
p53	экспрессия по типу «wild type»
p16	экспрессия не выявлена
Ki-67	90%



## Результаты молекулярно-генетических исследований

### Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)

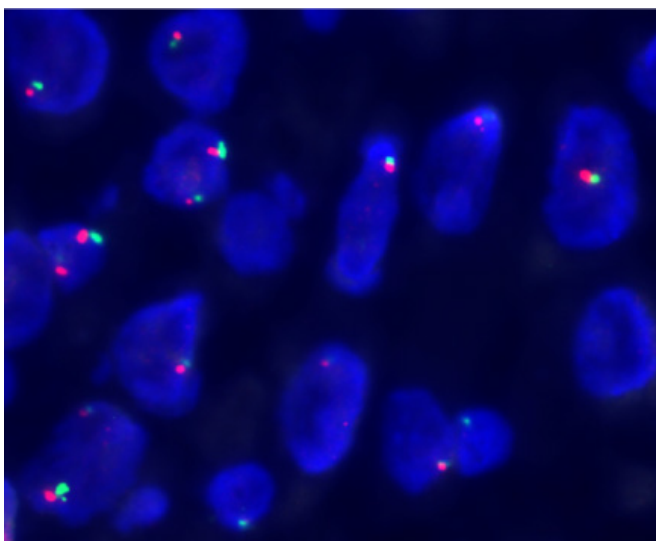
#### Определение амплификации гена MET

##### Описание исследования

Анализ проведен с применением зонда KREATECH, просмотрено 40 клеток:

среднее соотношение сигналов гена MET/ядро =  $3,1 < 6,0$ .

Соотношение сигналов гена MET к числу центромерных сигналов 7 хромосомы =  $1,2 < 2,0$ .



##### Заключение

Подобную картину следует рассматривать, как отрицательный статус амплификации гена MET.

##### Клиническая значимость результата

Отсутствие амплификации MET связано с потенциальной неэффективностью ингибиторов с-Met.

В ретроспективном исследовании изучалась частота амплификаций MET при КРР в азиатской популяции (PMID: 29641976). В исследовании были включены 59 пациентов, 2 (4,4%) из которых имели амплификацию MET. Единичные клинические случаи, а также предклинические данные показывают, что наличие амплификации MET взаимосвязано со вторичной резистентностью к анти-EGFR терапии в монотерапии и в комбинации с B-Raf ингибиторами при наличии мутации BRAF V600E при КРР (PMID: 23729478,

27325282). Переход на комбинацию ингибиторов B-Raf и с-Met по предклиническим данным способен вернуть чувствительность к ингибиторам B-Raf. В литературе описан клинический случай применения комбинации Панитумумаба и Кабозантиниба в терапии метастатического КРР с амплификацией MET в 5 линии терапии (PMID: 30211110). При первом контрольном обследовании наблюдался частичный эффект, однако спустя 2 месяца в плазме обнаружено увеличение аллельной частоты мутации KRAS G13D и прогрессирование заболевания.

## Результаты молекулярно-генетических исследований

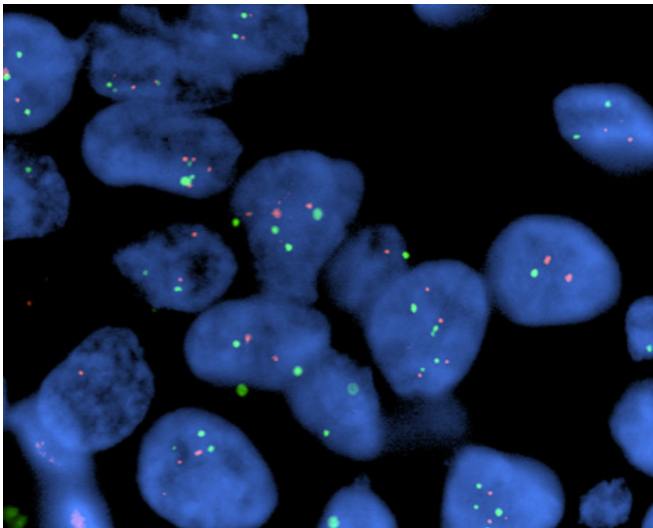
### Определение амплификации гена *HER-2*

#### Описание исследования

Исследование проведено с использованием набора HER2 IQFISHpharmDx (Dako).

Результат (на 40 клеток): среднее соотношение сигналов гена HER2/ядро = 2,5.

Соотношение сигналов гена HER2 к числу центромерных сигналов 17 (СЕР17) хромосомы = 1,31.



#### Заключение

Подобную картину следует рассматривать, как отсутствие амплификации гена HER2.

#### Клиническая значимость результата

Анти-HER2-терапия предположительно неэффективна.

В исследовании 2 фазы HERACLES изучалась эффективность комбинации Трастузумаба и Лапатиниба в лечении пациентов с КРР, рефрактерным к анти-EGFR терапии с отсутствием мутаций во 2 экзоне гена KRAS и HER2-положительным статусом опухоли. Восемь (30%, 95% ДИ 14-50) из 27 пациентов, включенных в исследование, достигли объективного ответа, в том числе один полный ответ. У 12 (44%, 95% ДИ 25-63) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания (PMID: 27108243).



## Результаты молекулярно-генетических исследований

### Определение микросателлитной нестабильности (MSI)

#### Описание исследования

Выполнен сравнительный микросателлитный анализ локусов Bat25, Bat26, D2S123, D5S346, D17S250 (панель Бетесда) и NR21, NR24, NR27 в материале опухоли и периферической венозной крови. Геномную ДНК выделяли набором QIAamp DNA FFPE Tissue kit для последующей амплификации. Продукты ПЦР детектировали с помощью количественного капиллярного флуоресцентного электрофореза на генетическом анализаторе AB Genetic Analyzer 3500.

#### Заключение

Микросателлитной нестабильности в исследуемых локусах не выявлено. Опухоль имеет MSI-стабильный статус (MSI-S, MSS).

#### Клиническая значимость результата

В I фазе клинического исследования изучалась эффективность и безопасность комбинации Регорафениба и Ниволумаба во второй и последующих линиях терапии метастатического КРР и рака желудка. В исследование были включены 50 пациентов (25 с КРР, 25 с раком желудка), получивших Регорафениб в различных дозовых режимах 80-160 мг в сутки 1-21 дни 4-х недельного цикла и Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели. Среднее количество предыдущих линий терапии составило 3 (2-8). Объективный ответ был зарегистрирован у 19 пациентов (38%), в том числе в 11 случаях MSS-рака желудка, 7 случаях MSS-КРР и 1 случае MSI-H-КРР, ЧОО составила 44% при раке желудка и 29% при MSS-КРР. У 3 из 7 пациентов с раком желудка, получивших ранее анти-PD-1 терапию, наблюдался частичный ответ. На данный момент инициировано несколько исследований по изучению эффективности данной комбинации при КРР (NCT03712943, NCT04030260).

На данный момент нет результатов крупных рандомизированных исследований, показавших

потенциальную эффективность иммунотерапии при MSS-КРР. Однако, опубликованы результаты исследования I фазы по изучению эффективности комбинации Регорафениба и Ниволумаба во второй и последующей линии терапии КРР, эффективность данной комбинации изучается в крупных рандомизированных исследованиях.

## Активные клинические исследования

В настоящее время идут следующие клинические исследования, участие в которых может рассматриваться пациентом. Клинические испытания не ранжируются в порядке потенциальной или прогнозируемой эффективности. Информация о клинических испытаниях может включать не все соответствующие исследования.

ID	Фаза	Название	Место проведения	Контакты
NCT03712943	I	Regorafenib and Nivolumab in Mismatch Repair (MMR) Refractory Colorectal Cancer	United States, Florida	813-745-8091 Kaitlyn.Clark@mofftt.org
NCT01328171	II	FOLFOXIRI With or Without Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer (VOLFI)	Esslingen, Germany	Michael Geißler, Prof. Dr., m.geissler@klinikum-esslingen.de, 0049-711-3103
NCT01930864	II	Metformin Plus Irinotecan for Refractory Colorectal Cancer	Barretos, Brazil	Joao Paulo SN Lima, MD, joao.lima@accamar.go.org.br, 551733216600
NCT03556956	II/III	Masitinib in Combination With FOLFIRI in Third or Fourth Line of Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Omsk, Russian Federation	Mikhail Dvorkin, MD, mvdvorkin@gmail.com, +73812601037
NCT04030260	II	Regorafenib and Nivolumab in Combination With Radiotherapy for pMMR/MSS Metastatic Colorectal Cancer	Sun Yat-sen University	86-13925106525 13925106525@163.com
NCT03053167	II	Irinotecan Plus Raltitrexed as Second-line Treatment in Advanced Colorectal Cancer Patients	Shenyang, China	Yunpeng Liu, MD, PhD, cmuliuyunpeng@hotmail.com, 86-24-83282312
NCT01896856	II	Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer	Los Angeles, United States	Anthony El-Khoueiry, MD, elkhouei@med.usc.edu, 323 865-3967
NCT03446157	II	Palbociclib and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer	Chapel Hill, United States	Clinical Trials Office-Lineberger Comprehensive Cancer Center, 877-668-0683
NCT02624726	II	Trial in Metastatic Colorectal Cancer With FOLFIRI Plus Afibercept as First Line Treatment	Heraklion, Greece	Ioannis Athanasakis, dclintrials@gmail.com, +302810392783



## Дополнительная информация, методология и ограничения

---

Результаты основаны на секвенировании следующего поколения (NGS) ряда участков для 409 генов (панель Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel). Варианты, присутствующие в других областях обнаружены не будут. В анализируемых участках также могут находиться генетические варианты, которые не детектируются из-за технологических ограничений. Медианная глубина покрытия составила 553x (средняя глубина покрытия 610x). Варианты с глубиной покрытия менее 120x не рассматривали. Координаты обнаруженных генетических вариантов приведены для версии референсного генома hg19. Биоинформатический анализ проводился с помощью программного обеспечения Онко Генотест. По результатам секвенирования не определяли слившиеся гены и хромосомные перестройки, изменения копийности, тандемные дубликации, микросателлитную нестабильность, области потери гетерозиготности, эпигенетические изменения. Большинство вариантов с неизвестной клинической значимостью и генетических полиморфизмов в отчете не указаны и доступны через платформу YourOncoHelp. Вследствие секвенирования только образца опухоли, классификация обнаруженных вариантов как герминативных/соматических может быть недостоверна. Уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP. Данные об активных клинических испытаниях получены из ресурса [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Указанные клинические испытания могут не подходить для пациента, и лечащий врач должен самостоятельно исследовать информацию о клинических испытаниях. Онко Генотест не гарантирует, что какое-либо клиническое испытание будет эффективным при лечении любого конкретного состояния.

Предоставленный образец заключения является рекламным демонстрационным материалом Онко Генотест и может не совпадать с реальным отчетом по результатам проведенных исследований.



## Словарь терминов

---

**Генетический вариант** – вариант последовательности ДНК, отличающийся от референсной последовательности генома человека.

**Полиморфизм** – генетический вариант, который встречается в популяции чаще чем 1 на 100 индивидуумов (т.е. частота в популяции превышает 1%), и не ассоциирован с фенотипом какого-либо заболевания (не является патогенным).

**Мутация** – генетический вариант, который достоверно связан с фенотипом какого-либо заболевания.

Приведенные выше термины употребляются согласно значениям, принятым Human Genome Variation Society, HGVS.

**Аллельная частота** – доля данного аллеля в заданном генном локусе. С помощью высокопроизводительного секвенирования аллельная частота оценивается как доля прочтений (reads), несущих аллель. Например, если всего данный сайт покрыт 20 прочтениями, и 8 из них несут интересующий вариант, то аллельная частота составит  $8/20=40\%$ . Для герминативного генетического варианта находящимся в гетерозиготном состоянии аллельная частота составляет около 50%. Для герминативного и гомозиготного варианта аллельная частота составляет около 100%. В случае соматических вариантов из-за наличия опухолевой гетерогенности аллельная частота может принимать любые значения в диапазоне 0-100%.

**Вариант с неизвестной значимостью** (англ. “variants of unknown significance, VUS”) – в настоящий момент для данного генетического варианта отсутствуют сведения о его терапевтической или прогностической значимости. Однако такие сведения могут быть опубликованы в дальнейшем.

**Клинически значимый вариант** – генетический вариант, ассоциированный с определенными клинически важными нарушениями функции гена или кодируемого им белка, которые охарактеризованы в научной литературе и других авторитетных источниках. Для данного генетического варианта существуют свидетельства о его прогностической или диагностической ценности.

**Уровень доказательности** – степень достоверности опубликованных сведений о клинической значимости биомаркера. В настоящем исследовании уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP. Максимальный уровень доказательности (уровень “А”) соответствует одобрению FDA или рекомендации NCCN, ASCO, ESMO, МинЗдрава, RUSSCO и т.д. Минимальный уровень доказательности (уровень “Е”) соответствует вычислительному предсказанию (компьютерному прогнозу) и не подкреплен экспериментальными и клиническими данными.

**Частота в популяции** – доля конкретного генетического варианта среди всех имеющихся в популяции. Генетические варианты с высокой популяционной частотой (обычно больше 1%) обычно считаются непатогенными.



## Список обозначений

---

**ВБП** (англ. “progression-free survival, PFS”) – выживаемость без прогрессирования.

**ДИ** (англ. “confidence interval, CI”) – доверительный интервал, представляет собой числовой интервал с высокой вероятностью (чаще всего 95%), содержащий истинное значение переменной.

**КРР** – колоректальный рак.

**ОВ** (англ. “overall survival, OS”) – общая выживаемость.

**ОР** (англ. “hazard ratio, HR”) – отношение рисков.

**ЧОО** (англ. “objective response rate, ORR”) – частота объективного ответа.

**FFPE** (англ. “Formalin-fixed, Paraffin-embedded”) – образец ткани, фиксированный в формалине и заключенный в парафиновые блоки. Качество ДНК, выделенной из FFPE- образцов, может повлиять на последующее выполнение генетических анализов.

**ТМВ** (англ. “tumor mutational burden”) – мутационная нагрузка опухоли. Величина, описывающая интенсивность мутагенеза в опухоли, определяется как число соматических мутаций на миллион оснований (Мб, мегабазу) ДНК. Данный биомаркер используется для прогнозирования эффективности иммунотерапии: опухоли с относительно высокими значениями ТМВ считаются более иммуногенными.

**WT** (англ. “wild type”) – аллель дикого типа, т.е. данный участок генома не содержит мутаций или вероятно патогенных вариантов.

## Литература

---

**PMID: 8413672**, Sung et al., Human xeroderma pigmentosum group D gene encodes a DNA helicase, Nature, 1993

**PMID: 10024882**, Tirode et al., Reconstitution of the transcription factor TFIIH: assignment of functions for the three enzymatic subunits, XPB, XPD, and cdk7, Mol. Cell, 1999

**PMID: 10947987**, Kawasaki et al., Asef, a link between the tumor suppressor APC and G-protein signaling, Science, 2000

**PMID: 10966642**, Rose et al., Structural basis of dimerization, coactivator recognition and MODY3 mutations in HNF-1alpha, Nat. Struct. Biol., 2000

**PMID: 12453420**, Chi et al., Diabetes mutations delineate an atypical POU domain in HNF-1alpha, Mol. Cell, 2002

**PMID: 15494306**, Drane et al., Selective regulation of vitamin D receptor-responsive genes by TFIIH, Mol. Cell, 2004

**PMID: 15297419**, Rouits et al., Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients, Clin. Cancer Res., 2005

**PMID: 17599059**, Kawasaki et al., Identification and characterization of Asef2, a guanine-nucleotide exchange factor specific for Rac1 and Cdc42, Oncogene, 2007

**PMID: 19151759**, Sagara et al., Asef2 and Neurabin2 cooperatively regulate actin cytoskeletal organization and are involved in HGF-induced cell migration, Oncogene, 2009

**PMID: 19434073**, Caronia et al., Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients, Pharmacogenomics J., 2009

**PMID: 19545173**, Tang et al., Structure and concentration changes affect characterization of UGT isoform-specific metabolism of isoflavones, Mol. Pharm., 2009

**PMID: 19830808**, Sneitz et al., Crigler-Najjar syndrome in The Netherlands: identification of four novel UGT1A1 alleles, genotype-phenotype correlation, and functional analysis of 10 missense mutants, Hum. Mutat., 2010

**PMID: 19893577**, Kawasaki et al., The adenomatous polyposis coli-associated exchange factors Asef and Asef2 are required for adenoma formation in Apc(Min/+)mice, EMBO Rep., 2009

**PMID: 20797633**, Ito et al., MMXD, a TFIIH-independent XPD-MMS19 protein complex involved in chromosome segregation, Mol. Cell, 2010

**PMID: 20937854**, Zaoui et al., ErbB2 receptor controls microtubule capture by recruiting ACF7 to the plasma membrane of migrating cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2010

**PMID: 21708979**, Yamagutchi et al., Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110α regulates invadopodia formation, J. Cell Biol., 2011

**PMID: 22357840**, Liao et al., Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review, Clin. Cancer Res., 2012

**PMID: 23083634**, Dobi et al., Impact of STAT3 phosphorylation on the clinical effectiveness of anti-EGFR-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer, Clin. Colorectal Cancer, 2013



## Литература

---

- PMID: 23094721**, Liao et al., Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival, *N. Engl. J. Med.*, 2012
- PMID: 23455880**, Modest et al., KRAS allele-specific activity of sunitinib in an isogenic disease model of colorectal cancer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2013
- PMID: 23471661**, Zhang et al., Sunitinib reverse multidrug resistance in gastric cancer cells by modulating Stat3 and inhibiting P-gp function, *Cell Biochem. Biophys.*, 2014
- PMID: 23729478**, Bardelli et al., Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer, *Cancer Discov.*, 2014
- PMID: 23828442**, Petrelli et al., KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials, *Med. Oncol.*, 2014
- PMID: 24024839**, Douillard et al., Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2013
- PMID: 24062397**, Domingo et al., Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2014
- PMID: 24219000**, Goel et al., K-Ras, intestinal homeostasis and colon cancer, *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2016
- PMID: 24556630**, Ung et al., Anti-EGFR therapeutic efficacy correlates directly with inhibition of STAT3 activity, *Cancer Biol. Ther.*, 2015
- PMID: 24642870**, Tong et al., Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer, *Cancer Biol. Ther.*, 2015
- PMID: 24666267**, Therkildsen et al., The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, *Acta Oncol.*, 2015
- PMID: 25013907**, Yamamoto et al., Association of toxicity of sorafenib and sunitinib for human keratinocytes with inhibition of signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3), *PLoS ONE*, 2015
- PMID: 25533673**, Thorpe et al., PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting, *Nat. Rev. Cancer*, 2015
- PMID: 25742472**, Price et al., Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer, *Br. J. Cancer*, 2015
- PMID: 26037647**, Hunter et al., Biochemical and Structural Analysis of Common Cancer-Associated KRAS Mutations, *Mol. Cancer Res.*, 2016
- PMID: 26091037**, Dow et al., Apc Restoration Promotes Cellular Differentiation and Reestablishes Crypt Homeostasis in Colorectal Cancer, *Cell*, 2015
- PMID: 26338525**, Cremolini et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study, *Lancet Oncol.*, 2016
- PMID: 26457759**, Guinney et al., The consensus molecular subtypes of colorectal cancer, *Nat. Med.*, 2016

## Литература

---

**PMID: 26542362**, Masuda et al., Therapeutic targets in the Wnt signaling pathway: Feasibility of targeting TNIK in colorectal cancer, *Pharmacol. Ther.*, 2016

**PMID: 26666244**, Deming et al., A phase I study of selumetinib (AZD6244/ARRY-142866), a MEK1/2 inhibitor, in combination with cetuximab in refractory solid tumors and KRAS mutant colorectal cancer, *Invest. New Drugs*, 2016

**PMID: 26593112**, Di Donato et al., Identification and Characterization of a Novel Constitutional PIK3CA Mutation in a Child Lacking the Typical Segmental Overgrowth of «PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum», *Hum. Mutat.*, 2016

**PMID: 27108243**, Sartore-Bianchi et al., Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial, *Lancet Oncol.*, 2017

**PMID: 27155924**, Cabart et al., KRAS mutation does not influence oxaliplatin or irinotecan efficacy, in association with bevacizumab, in first line treatment of metastatic colorectal cancer, *Bull. Cancer*, 2017

**PMID: 27325282**, Pietrantonio et al., MET-Driven Resistance to Dual EGFR and BRAF Blockade May Be Overcome by Switching from EGFR to MET Inhibition in BRAF-Mutated Colorectal Cancer., *Cancer Discov.*, 2017

**PMID: 27389564**, Adenis et al., Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program, *BMC Cancer*, 2017

**PMID: 27959684**, Tran et al., T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer., *N. Engl. J. Med.*, 2016

**PMID: 28379870**, Yamashita et al., APC and PIK3CA Mutational Cooperativity Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colorectal Liver Metastases, *Ann. Surg.*, 2017

**PMID: 28420421**, Chalmers et al., Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden, *Genome Med.*, 2017

**PMID: 28486050**, Zhang et al., The CDK4/6 inhibitor palbociclib synergizes with irinotecan to promote colorectal cancer cell death under hypoxia, *Cell Cycle*, 2018

**PMID: 28734759**, Overman et al., Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, *Lancet Oncol.*, 2017

**PMID: 29066969**, Labriet et al., Improved Progression-Free Survival in Irinotecan-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients Carrying the HNF1A Coding Variant p.I27L, *Front Pharmacol.*, 2017

**PMID: 29137095**, Sun et al., Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II, *Medicine (Baltimore)*, 2017

**PMID: 29184690**, Pai et al., Correlation of tumor mutational burden and treatment outcomes in patients with colorectal cancer, *J. Gastrointest. Oncol.*, 2017

**PMID: 29284010**, O'Neil et al., Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma, *PLoS ONE*, 2018



## Литература

---

**PMID: 29355075**, Overman et al, Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2018

**PMID: 29641976**, Zhang et al., MET amplification, expression, and exon 14 mutations in colorectal adenocarcinoma, *Hum. Pathol.*, 2019

**PMID: 29658845**, Hellman et al., Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden, *N. Engl. J. Med.*, 2018

**PMID: 29721154**, Okita et al., Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer, *Oncotarget*, 2018

**PMID: 30211110**, Jia et al., Cell-Free DNA Profiling to Discover Mechanisms of Exceptional Response to Cabozantinib Plus Panitumumab in a Patient With Treatment Refractory Metastatic Colorectal Cancer, *Front. Oncol.*, 2019

**PMID: 30214286**, Chen et al., Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis, *Cancer Manag. Res.*, 2018

**PMID: 30544479**, Abuduxikuer et al., UGT1A1 genotypes and unconjugated hyperbilirubinemia phenotypes in post-neonatal Chinese children: A retrospective analysis and quantitative correlation, *Medicine (Baltimore)*, 2018

**PMID: 30609938**, Shen et al., Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *World J. Surg. Oncol.*, 2019

**PMID: 31091374**, André et al., Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2019







# ONCOGENOTEST

2021