

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17

**Цитирование:** Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Иванов М. В., Трякин А. А., Борщев Г. Г., Лебедева А. А. и соавт. Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 7–17.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПАНЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

О.А. Кузнецова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1,3</sup>, М.В. Иванов<sup>2,4</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, Г.Г. Борщев<sup>5</sup>, А.А. Лебедева<sup>2</sup>, Е.М. Веселовский<sup>2,6</sup>, Е.В. Ледин<sup>7</sup>, В.А. Шамрикова<sup>7</sup>, М.Л. Степанова<sup>8</sup>, П.С. Шило<sup>9</sup>, М.С. Чепорова<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

<sup>4</sup> Московский физико-технический институт, Москва, Россия

<sup>5</sup> Институт усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

<sup>6</sup> Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, лаборатория эволюционной генетики развития, Москва, Россия

<sup>7</sup> Клиническая больница № 2 АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> ООО «Лакта клиника», Санкт-Петербург, Россия

<sup>10</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Для корреспонденции: kuznetsova.o.md@gmail.com

**Введение:** Появление в клинической практике возможности комплексного молекулярного профилирования (КМП) и регистрация новых таргетных препаратов привело к развитию прецизионного подхода в онкологии. Задачей работы являлась оценка опыта применения КМП у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в Российской Федерации.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ клинических данных и отчетов КМП пациентов с опухолями ЖКТ. Цель исследования — оценка доли пациентов, которые получают молекулярно-направленную терапию (МНТ) после КМП, а также определение клинической пользы, которая оценивалась как длительность ответа на МНТ  $\geq 6$  месяцев. Также проведена оценка распределения альтераций по шкале ESCAT в зависимости от нозологии, частота объективных ответов и ОВ при назначении МНТ или стандарта терапии.

**Результаты:** С марта 2018 по июнь 2023 года КМП было проведено 147 пациентам с опухолями ЖКТ (КРР — 64%, РПЖ — 14,3%, РЖ — 12,2%, ХЦР — 9,5%). Средний возраст составил 58 лет, лица мужского и женского пола были представлены в равной степени, среднее число линий до КМП — 2. МНТ проведена 19 (13%) пациентам, клиническая польза зафиксирована у 6 больных (4%). Одногодичная ОВ: 47,4% против 29,5% в группе МНТ и стандарта терапии (OR = 2,147, 95% ДИ 1,075–4,289,  $p = 0,020$ ). КМП позволило выявить 12,1% пациентов с максимальным уровнем ESCAT — I, 1,3% — ESCAT II, 31,5% — ESCAT III и 16,8% — ESCAT IV. У 38,2% пациентов обнаруженные при КМП альтерации не являлись предиктивными. За пределами ESCAT I, II клиническая польза была достигнута лишь у двух пациентов (1,3%).

**Выводы:** Несмотря на увеличение частоты объективных ответов и выявленные различия в ОВ, проведение доступных вариантов КМП приводит к смене тактики лечения у небольшой доли пациентов. Лишь 4% пациентов в нашем исследовании получили клиническую пользу от МНТ, что соответствует данным литературы.

**Ключевые слова:** комплексное молекулярное профилирование, опухоли желудочно-кишечного тракта, прецизионная онкология

## ВВЕДЕНИЕ

В лечении распространенных солидных опухолей в последние десятилетия наблюдается тенденция к персонализации подходов, облегчению переносимости терапии [1]. Инструментами для выбора тактики лечения являются молекулярно-генетические тесты, позволяющие определить характеристики опухоли, потенциальный ответ на доступные опции лекарственного воздействия [2,3]. Создание новых аналитических подходов с применением технологии таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) предоставило возможность для более быстрого анализа целого спектра молекулярных нарушений по сравнению с применением отдельных методов анализа [4]. Комплексное молекулярное профилирование (КМП), позволяющее одновременно анализировать широкий спектр молекулярно-генетических альтераций, в том числе за пределами рекомендаций по рутинному тестированию, является коммерческой услугой в Российской Федерации, что ограничивает широкую имплементацию методики в клиническую практику. В ряде исследований молекулярно-направленная терапия (МНТ) после проведения КМП показала себя как многообещающая опция, способная увеличить выживаемость без прогрессирования (ВБП), не приводя к повышению токсичности [5–7]. Однако однозначно определить, каким пациентам и в какой момент необходимо проводить расширенное профилирование в настоящий момент не представляется возможным. Это связано с особенностями дизайнов проведенных работ, а также гетерогенными популяциями пациентов, включенных в исследования. В первую очередь неочевидной остается роль расширенного профилирования и МНТ в зависимости от нозологии. В данном обзоре освещен вопрос применения КМП при наиболее распространенных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также приведены данные собственных наблюдений.

## ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕННОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Молекулярное профилирование приобретает значительную роль в лечении пациентов с распространенными опухолями. С целью определения молекулярных характеристик опухоли используется ряд диагностических платформ [8]. Наиболее применимыми в клинической практике являются исследования, анализирующие часто встречаемые альтерации наиболее значимых генов. Объем варьирует от анализа одной точечной мутации на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР, например — мутация BRAF V600E при меланоме, колоректальном раке) до секвенирования всего генома или экзона (WGS, WES) [9, 10]. Из практических соображений, связанных со стоимостью, длительностью анализа, WGS и WES не нашли широкого применения в клинической практике. Применение таргетных панелей на основе NGS позволяет про-

анализировать кодирующие области большинства заранее выбранных генов, имеющих клиническое или доклиническое значение в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Именно эта технология представляется оптимальной с точки зрения стоимости и длительности анализа генов, имеющих потенциальное терапевтическое и прогностическое значение [11,12].

Большинство работ по изучению КМП имеет ретроспективный характер и анализирует широкие выборки пациентов с разнообразными солидными опухолями. Это затрудняет интерпретацию результатов и формирование рекомендаций для конкретных нозологий. Так, в работе Gibbs A. et al., авторы проанализировали опубликованные данные по МНТ на основе КМП с 2016 по 2021 год и установили, что 68% работ являлись ретроспективными наблюдательными когортными, 16% — проспективными наблюдательными и 16% — нерандомизированными клиническими исследованиями [13]. Однако при суммировании данных прецизионный подход все же демонстрирует более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Так, в метаанализе Schwaederle et al. (86% исследований — нерандомизированные) медиана ВБП составила 5,9 против 2,7 месяцев ( $p < 0,001$ ) в группе МНТ и стандартных подходов соответственно, а медиана ОВ 13,7 против 8,9 месяцев ( $p < 0,001$ ). Смертность, ассоциированная с лечением, также была ниже в группе таргетных агентов по сравнению с цитотоксическими препаратами (1,9% против 2,4%,  $p = 0,023$ ), и в группе персонализированного лечения по сравнению со стандартом терапии (1,5% против 2,2%;  $p < 0,001$ ) [14]. Однако важно принимать во внимание, что в большинстве проанализированных работ акцент делался на классических молекулярных биомаркерах, которые применяются в рутинной практике. То есть эффективность персонализированного лечения по результатам тестирования маркеров за пределами стандартного набора, соответствующего актуальным клиническим рекомендациям, остаётся под вопросом. В связи с этим в крупных онкологических сообществах начали появляться рекомендации по применению NGS-панелей для пациентов с распространенными солидными опухолями [15, 16]. Так, в рекомендациях ESMO описаны альтерации для анализа в конкретных нозологиях, которым также присвоен уровень таргетируемости по шкале ESCAT. Учитывая невысокий шанс выявления пациентов с длительными ответами на лечение по результатам КМП, для тестирования в рутинной практике авторы рекомендуют альтерации с уровнем таргетируемости ESCAT I, в рамках протоколов исследовательских центров — с уровнями II–IV [15]. Кроме того, регистрация NGS-панелей FDA определяется не панелью генов, а конкретными биомаркерами для назначения конкретных препаратов.

Если речь идет о применении неклассических альтераций для определенных нозологий, то по результатам клинических исследований большинство пациентов, прошедших расширенное профилирование, имеют таргетируемые молекулярные альтерации, однако лишь небольшая

Таблица 1. Исследования применимости КМП при различных нозологиях.

Исследование	Количество пациентов, (n)	Опухоли ЖКТ, (%)	Потенциально таргетируемые альтерации, (%)	Получена молекулярно обоснованная терапия, (%)	Достигнута клиническая польза, (%)
Johnson D. et al., 2014 [12]	103	7	83	21	8
Cobain E. et al., 2021 [17]	1138	15	80,5	16,2	4,82
Hilal T. et al., 2017 [18]	125	25	92	12	2
Tsimberidou A. et al., 2012 [19]	1144	7	40,2	15	4
Beltran H, et al., 2015 [20]	97	8	94	5	2
MOSCATO 01, 2017 [21]	843	21	49	24	7
NEXT-1, 2015 [22]	407	58	84,1	25	-
Mayhew A, et al., 2022 [23]	221	33	43	10	4

часть пациентов может в последующем получить МНТ, и ее эффективность невысока. Например, в работе Cobain E. et al. после КМП у 80,5% пациентов были обнаружены потенциально таргетируемые варианты, и лишь 16,2% пациентов получили молекулярно-направленную терапию. Клиническая польза, которая определялась как терапия длительностью более 6 месяцев, была достигнута лишь у 4,8% пациентов, которым проводилось КМП [17]. Схожие показатели клинической пользы были обнаружены и в других более ранних исследованиях, однако выборка пациентов с опухолями ЖКТ была ограниченной (таблица 1) [12,17–23]. Особый интерес отводится опухолям ЖКТ в связи с тем, что по совокупности злокачественные опухоли данных нозологий занимают первое место по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний [24,25]. Кроме того, опухоли ЖКТ зачастую имеют ключевые нетаргетируемые драйверные альтерации в генах. Например, назначение МНТ при выявлении альтерации, например, в генах гомологичной репарации, при наличии мутации в генах RAS не несет клинической пользы в отличие от RAS-отрицательных случаев [26–28].

Именно поэтому в данной статье мы сконцентрировались на изучении применимости КМП и эффективности МНТ при опухолях ЖКТ, с целью выделения группы пациентов, которые в наибольшей степени выигрывают от реализации данных диагностических и терапевтических подходов.

## ПРИМЕНИМОСТЬ КМП ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖКТ

Авторы корейского исследования NEXT-1 обособили пациентов с опухолями ЖКТ в отдельную группу: после проведения секвенирования МНТ была назначена 54 из 234 пациентов данной группы (23%). Частота объективных ответов статистически значимо различалась в группах МНТ и стандартного лечения: 42,6% против 24,3% соответственно ( $p = 0,009$ ). Однако, авторы относили к МНТ терапию анти-EGFR препаратами при диком типе генов RAS при KPP или анти-HER2 терапию при амплификации гена при РЖ. Учитывая, что указанные альтерации входят в стандарты молекулярно-генетического исследова-

ния (МГИ) при опухолях ЖКТ, встает вопрос о роли КМП для назначения МНТ в этом исследовании [22]. Кроме того, в ретроспективном анализе проведения МНТ в Индии Mayhew A. et al., установлено, что несоответствие между выявляемыми таргетируемыми альтерациями и частотой получения МНТ связано с тремя основными причинами: выбор в пользу стандартного лечения (21,3%), ухудшение состояния пациента (18,6%), недоступность таргетных препаратов в стране (14,6%) [23].

Иной подход анализа применимости МНТ был использован в проспективной нерандомизированной работе VIKTORY: к актуальным клиническим испытаниям таргетных препаратов были подобраны пациенты с подходящими альтерациями [29]. Пациенты с метастатическим раком желудка были распределены в клинические исследования 2-й линии терапии в зависимости от 8 биомаркеров (RAS альтерация, TP53 мутация, PIK3CA мутация/амплификация, MET амплификация, гиперэкспрессия, TSC2 альтерация, RIC-TOR амплификация). Среди всех пациентов, выявленные альтерации и соответствующее лечение получили 105 пациентов (14,7%), продемонстрировав медиану ОВ 9,8 месяцев. Показатель был выше по сравнению с пациентами, получившими стандартную вторую линию химиотерапии (532 пациента, мОВ 6,9 месяцев,  $p < 0,001$ ). В многофакторном анализе назначение МНТ было единственным значимым фактором, влияющим на выживаемость ( $p < 0,0001$ , OR = 0,58; 95% CI: 0,45–0,76). Аналогичная тенденция установлена при анализе выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,7 и 3,8 месяцев соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота объективных ответов составила до 24 до 50% в зависимости от альтерации и таргетного препарата. Таким образом, авторами была продемонстрирована целесообразность проведения расширенного профилирования в случае возможности включения пациентов в клинические испытания при выявлении значимых находок. Однако, принимая во внимание, что в статье не представлена сравнительная характеристика сравниваемых групп, лечение пациентов с МНТ в отдельном исследовании и в большинстве в комбинации с химиотерапией, а в контрольной группе — без МНТ — в обычной практике, что вылилось в тот факт, что только

37% пациентов получили рамуцирумаб, снижает степень доказательности выявленных результатов.

При аденокарциномах желудка роль КМП рассматривалась в нескольких работах [30–33]. Молекулярный профиль аденокарцином желудка характеризовался наиболее частым выявлением альтераций генов TP53 (50%), ARID1A (24%), KRAS (16%), CDH1 (15%), CDKN2A (14%), CCND1 (9,5%), ERBB2 (8,5%), PIK3CA (8,6%), MLL2 (6,9%), FGFR2 (6,0%), и MET (6,0%), 20,6% случаев занимали амплификации генов ERBB2, FGFR2, MET [28]. Однако попытки определения предиктивных биомаркеров привели к противоречивым результатам: одобренными FDA препаратами для МНТ при РЖ являются трастузумаб (амплификация HER2), и средства, одобренные по опухоли-агностическому показанию: TRK-ингибиторы (транслокации NTRK), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (статус MSI/TMB > 10 Мут/Мб, высокая экспрессия PD-L1), BRAF/MEK ингибиторы (BRAF V600E), RET-ингибитор (транслокация RET) [34]. Необходимо отметить и негативные результаты рандомизированных исследований по применению FGFR ингибитора AZD4547 при мутациях в гене FGFR [35], по сравнению МНТ и стандартной терапии 2 линии при раке желудка — K-Umbrella [36]. В последней работе 329 пациентам с HER2-негативным раком желудка после прогрессирования на фоне первой линии терапии было проведено ИГХ и FISH исследования с целью поиска мишеней таргетной терапии (экспрессия EGFR, PD-L1, статус dMMR/MSI, EBV, PTEN). Причем в случае назначения МНТ пациенты также параллельно получали паклитаксел (266 пациентов), группа стандарта включала паклитаксел и рамуцирумаб (63 пациента). Медиана ВБП составила 3,8 и 4,1 месяцев, а медиана ОВ — 8,9 и 8,7 месяцев в группе МНТ и стандарта соответственно, таким образом, прецизионный подход не позволил оптимизировать лечения пациентов в рамках данной работы.

При колоректальном раке (КРР) анализ генов, выходящих за стандарты МГИ, может быть опцией для принятия решения о таргетной терапии первой линии. Отсутствие мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF в настоящее время не представляется достаточным для добавления анти-EGFR препарата к химиотерапии. Рядом работ доказана негативная предиктивная роль мутаций PTEN, экстрацеллюлярного домена EGFR, амплификаций HER2 и MET, транслокаций ALK, RET, NTRK1 в отношении назначения анти-EGFR моноклональных антител [37, 38]. Результаты биомаркерного анализа работы PARADIGM демонстрируют, что при гиперселекции пациентов по негативному статусу описанных альтераций в циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) увеличение ОВ наблюдается при добавлении панитумумаба к химиотерапевтическому дуплету вне зависимости от стороны поражения (ОР 0,75, 95% ДИ 0,62–0,92;  $p = 0,029$ ) [39]. Это свидетельствует о том, что разница в молекулярном профиле опухолей КРР важнее стороны локализации первичной опухоли и дает возможность назначения анти-EGFR терапии. Однако при оценке эффективности анти-EGFR антитела

при определенных альтерациях в данной работе не отмечено предиктивного значения для амплификации в гене MET и PIK3CA. В последнем случае, вероятно, имеется зависимость от локализации мутации [40]. В работе Kato S. et al., анализировалась конкордантность мутационного статуса, определенного с помощью NGS по крови (цОДНК) и по опухолевой ткани, а также оценивалась возможность назначения МНТ. После проведения NGS-секвенирования длительной стабилизации заболевания (более 6 месяцев) достигло 65% и 31% пациентов, которым была назначена МНТ и стандарт терапии соответственно ( $p = 0,045$ ), мВБП составила 6,1 против 2,3 месяцев ( $p = 0,08$ ), мОВ — не достигнута против 9,4 месяцев ( $p = 0,146$ ). Конкордантность определения мутационного статуса по крови и опухоли была достаточно высока и составила от 63,2 (APC) до 85,5% (BRAF). Наиболее часто несинонимичные альтерации при КРР обнаруживались в генах TP53 (52,1%), KRAS (34%), APC (28,7%), BRAF (19,1%), PIK3CA (17%), EGFR (16%). При этом к МНТ назначение бевацизумаба в комбинации с химиопрепаратами при мутации в гене TP53 ( $n = 13$ ), комбинации трастузумаба и пертузумаба при амплификации гена Her-2/neu ( $n = 1$ ), оксалиплатина при мутации в гене ATM ( $n = 1$ ) и только в 2 наблюдениях были назначены комбинации с MEK-ингибитором в связи с выявленными множественными альтерациями, включая гены MAPK-пути. Среди последних — в 1 случае — прогрессирование, в другом стабилизация заболевания [41]. В связи с описанными данными рекомендации ESMO по применению КМП при КРР описывают целесообразность метода лишь для рассмотрения помимо стандартных альтераций генов KRAS, NRAS, BRAF статуса ERBB2, транслокаций NTRK (описан в 0,25% случаев КРР), более точной характеристики статуса MSI [15].

Роль КМП при раке поджелудочной железы (РПЖ) была изучена в рамках работы Know Your Tumor (KYT) [42]. Образцы ткани от 640 пациентов (72% — распространенное заболевание) были секвенированы, а результаты представлены на рассмотрение специализированным консилиумом. Альтерации сигнального пути MAPK встречались чаще всего за счет мутаций гена KRAS, которая была зафиксирована 92% случаев протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Лишь 5,3% имели истинно дикий тип по генам KRAS/NRAS. Наиболее часто альтерации в генах репарации ДНК встречались в генах ATM (4,5%), BRCA2 (2,9%), в 7,5% случаев наблюдались менее распространенные мутации (PALB2, FANCA/C/G/, RAD50, CHEK1/2). Мутации генов тирозинкиназных рецепторов встречались реже (ERBB2–2,8%), наименее встречаемые онкогенные транслокации: CCDC6-RET, NCOA4-RET, STRN-ALK, LMNA-NTRK1, и ETV6-NTRK3. Молекулярные профили пациентов в дальнейшем использовались для распределения пациентов на получение МНТ или стандарта лечения. Наиболее частыми препаратами МНТ являлись ингибиторы MEK, CDK4/6, mTOR, PARP в монотерапии или в комбинации с химиотерапией. Причем 63% пациентов получили стандартную терапию, назначения вне инструкции по при-

менению (off-label) — в 16% случаев, и 21% пациентов был включен в клинические исследования по результатам профилирования. Медиана ОВ у пациентов с таргетизируемыми альтерациями при получении МНТ в любой линии терапии составила 1,5 года в сравнении с 0,9 годами в случае отсутствия таргетизируемой альтерации/проведения стандарта терапии. Аналогичная тенденция наблюдалась и с показателем мВБП (4,1 против 1,9 месяцев;  $OR = 0,47$ ; 95% ДИ: 0,24–0,94;  $p = 0,03$ ). Однако эти показатели отличаются в более позитивную сторону относительно исторического контроля. Обновленные результаты ретроспективного анализа более 1000 пациентов из регистра КУТ также продемонстрировали, что таргетизируемые альтерации были обнаружены в 26% случаев, однако таргетную терапию получили не более 5%. Авторы объяснили это агрессивностью заболевания, финансово-экономическими деталями получения МНТ. При оценке ОВ, которая определялась с момента установки диагноза распространенного заболевания, медиана составила 2,58 лет при наличии таргетизируемой альтерации и МНТ и 1,51 год в случае отсутствия МНТ или таргетизируемой альтерации ( $OR = 0,42$ , 95% ДИ 0,26–0,68,  $p = 0,0004$ ). Причем достоверной разницы в ОВ пациентов, которые не получили МНТ и у которых не была обнаружена таргетизируемая альтерация, обнаружено не было ( $OR = 0,82$ , 95% ДИ 0,64–1,04,  $p = 0,10$ ) [43]. Кроме того, в последние годы появились работы, указывающие на потенциальную эффективность анти-EGFR антител в случае выявления дикого статуса генов RAS [44, 45], поддерживающей или монотерапии PARP-ингибиторами при мутациях в BRCA1,2, PALB2 [46–49].

Еще один уже упомянутый подход — опухоль-агностический — демонстрировал эффективность иммунотерапии при MSI-H фенотипе опухолей, тирозинкиназных ингибиторов при транслокациях RET, TRK, мутации BRAF V600E [50–54]. Учитывая агрессивность заболевания, ограниченность опций лекарственного воздействия и продемонстрированную разницу в выживаемости пациентов при обнаружении альтерации и получении МНТ, проведение КМП на ранних этапах лечения, когда состояние пациента позволяет ожидать результатов профилирования, допустимо. Однако предлагаемый коммерческими организациями спектр анализируемых маркеров представляется избыточным для пациентов с РПЖ. Рекомендации NCCN по молекулярно-генетическому анализу опухолей поджелудочной железы включают оценку транслокаций ALK, NRG1, NTRK, ROS1, FGFR2, RET, мутаций BRAF, BRCA1/2, KRAS, PALB2, амплификации HER2, статус MSI [55]. Одномоментное профилирование с помощью панели, включающей перечисленные альтерации, могла бы облегчить проведение МГИ, учитывая трудности забора и ограниченность опухолевого материала при раке поджелудочной железы. Однако учитывая вероятность обнаружения мутации гена KRAS как основного драйверного события в 85–95% случаев, и отсутствие иных мишеней, оптимально подобрать алгоритм последовательного генетического анализа при данной нозологии [27].

Наибольшее применение в опухолях ЖКТ КМП нашло в холангиоцеллюлярном раке (ХЦР). После публикации работ ClarIDHy, FIGHT 202, FOENIX-CCA2, HERIZON-BTC-01 определение статуса альтераций IDH1, FGFR2, ERBB2, в дополнении к BRAF, MSI, RET и NTRK- транслокаций, стало обязательным [56–60]. Кроме того, имеются данные о различных молекулярных профилях ХЦР: например, мутации IDH и транслокации FGFR2 чаще встречаются при внутривисцеральных опухолях [61]. Однако данные реальной клинической практики демонстрируют следующую тенденцию: при ретроспективном анализе 71 клинических случаев, представленных после КМП на специализированных консилиумах, потенциально таргетизируемые альтерации были обнаружены в 35,3% случаев (ARID1A/ERBB2/IDH1/PIK3CA/BRAF-мутации и FGFR2-транслокации), однако молекулярно-направленную терапию получили лишь 14 пациентов (19,7%). Пациенты, которым была назначена МНТ имели более высокие показатели ОВ относительно пациентов, которым таргетная терапия не была предоставлена (медиана 19 против 8 месяцев соответственно,  $p = 0,004$ ) [62].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведен ретроспективный анализ результатов КМП пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (КРР, РПЖ, РЖ, ХЦР). Критериями включения служили возраст  $\geq 18$  лет, гистологически подтвержденный диагноз солидного злокачественного новообразования, нерезектабельный/метастатический процесс, наличие отчета о КМП с применением панелей FoundationOne®CDx (Foundation Medicine, Inc) или Solo Комплекс (ООО «Онко-Атлас»). Критерии исключения — онкогематологическое новообразование, заключение о молекулярном статусе, представленное лишь анализом отдельных биомаркеров. Набор данных пациентов осуществлялся в 4 специализированных центрах Российской Федерации (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр современных видов медицинской помощи (онкологический)», ООО «Клиника Луч», Группа компаний МЕДСИ).

Целью исследования была оценка клинической применимости КМП путем определения доли пациентов с распространенными опухолями ЖКТ в Российской Федерации, которые в конечном итоге получают МНТ. Вторичная цель состояла в определении пользы МНТ путем оценки длительности ответа на терапию. Клиническая польза расценивалась как длительность ответа на МНТ  $\geq 6$  месяцев. В работе также проводилась оценка распределения альтераций по шкале таргетизируемости ESCAT в зависимости от нозологии, оценка объективных ответов и ОВ после назначения МНТ или стандарта терапии. К МНТ не относилось назначение анти-EGFR терапии при отсутствии мутаций генов RAS при КРР, а также

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от нозологии.

Характеристики	КРР	РПЖ	РЖ	ХЦР	Все пациенты
N, (%)	94 (64,0%)	21 (14,3%)	18 (12,2%)	14 (9,5%)	147 (100%)
Средний возраст (лет), (мин — макс)	58 18–87	65 48–71	56 30–81	57 34–73	58 18–87
Пол, ж, п (%)	48 (51%)	12 (57%)	5 (28%)	8 (57%)	73 (50%)
Медиана линий до лечения, п, (мин–макс)	2 (0–7)	2 (0–3)	2 (1–4)	1 (0–4)	2 (0–7)
Медиана ВБП до профилирования, мес	5	6	3,5	2	4
Панель профилирования, FMI, п (%)	43 (46%)	15 (71,4%)	7 (38,9%)	11 (78,6%)	76 (52%)
Материал для КМП, ткань опухоли, п (%)	91 (97%)	21 (100%)	18 (100%)	11 (79%)	146 (96%)

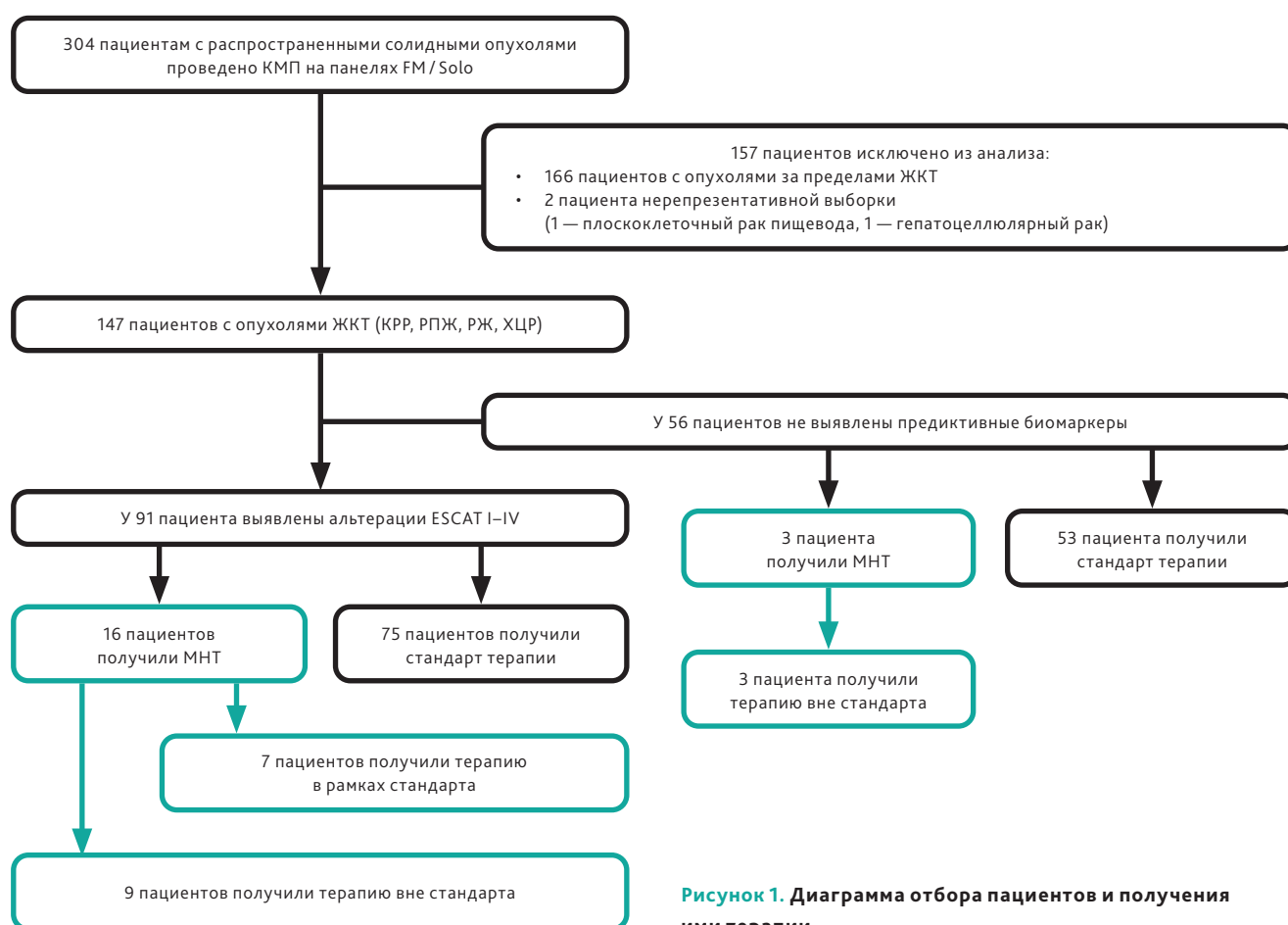


Рисунок 1. Диаграмма отбора пациентов и получения ими терапии.

анти-HER2-терапии при гиперэкспрессии/амплификации HER2/ERBB2 при РЖ, КРР.

Статистическая гипотеза не предполагалась. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана — Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранк теста и с помощью регрессионного анализа. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95%-ный доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистическая обработка данных

проводилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 23), графики сформированы с помощью программы Microsoft® Excel® 2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С марта 2018 по июнь 2023 года КМП было проведено 147 пациентам с распространенными опухолями ЖКТ. Выборка была представлена пациентами с КРР (64%), РПЖ (14,3%), РЖ (12,2%), ХЦР (9,5%). Средний возраст пациентов составил 58 лет (18–87 лет), лица мужского

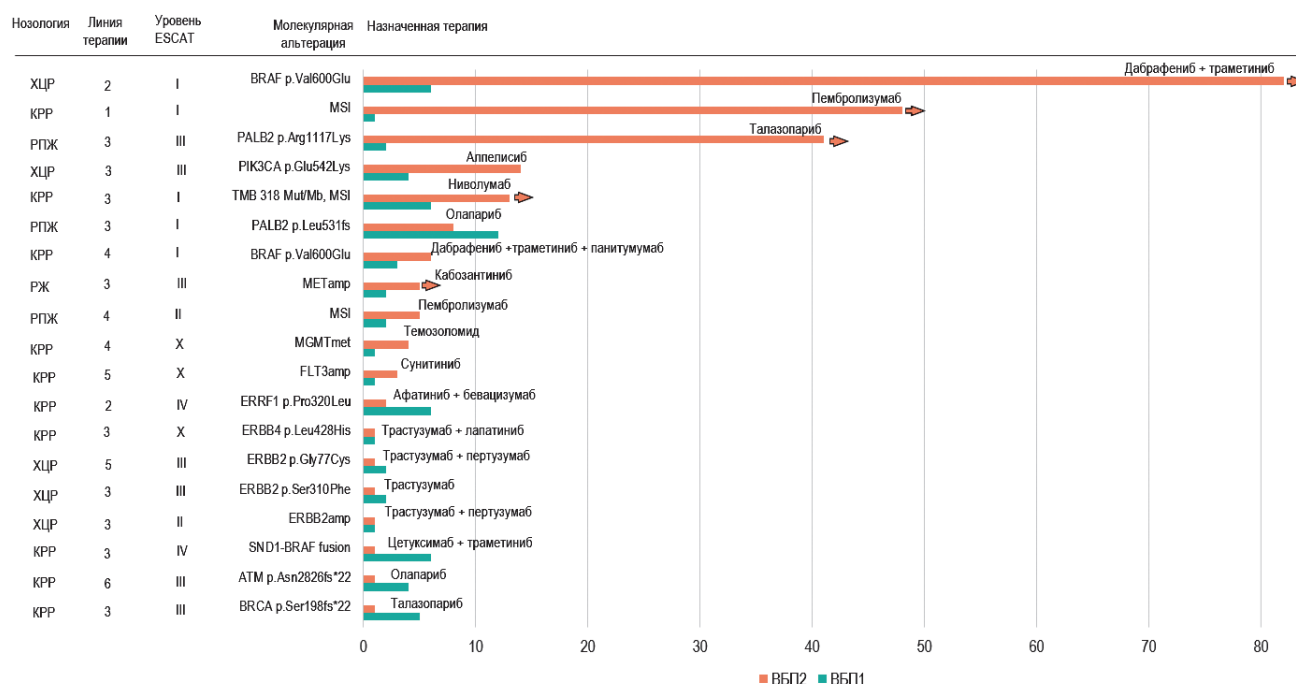


Рисунок 2. ВБП пациентов при молекулярно-направленной терапии.

и женского пола были представлены в равной степени, среднее число линий до проведения КМП — 2 (0–7), 52% пациентам проведено профилирование на панели FMI, в 96% случаев для профилирования использовалась ткань опухоли, в 4% — плазма крови. Характеристики пациентов в зависимости от нозологии представлены в таблице 2.

Из 147 пациентов лишь 19 (13%) получили МНТ после получения результатов КМП (рисунок 1). Молекулярные альтерации и подобранные лекарственные препараты отражены на рисунке 2. Клиническая польза, оцениваемая как длительность лечения МНТ  $\geq 6$  месяцев, была зафиксирована у 6 пациентов (4%).

Данные об объективных ответах были доступны для 19 пациентов группы МНТ и 49 пациентов стандартной терапии. Максимально достигнутый эффект при контрольных обследованиях в группе МНТ: прогрессирование заболевания (PD) — 42% случаев, стабилизация (SD) — 26%, частичный регресс (PR) — 16%, полный ответ (CR) — 16%. В группе отсутствия МНТ после КМП данные показатели составили 73%, 23%, 4% и 0% соответственно (рисунок 3). ОВ могла быть оценена у всех 19 пациентов группы МНТ и у 61 пациента группы стандарта терапии. Одногодичная ОВ составила 47,4% против 29,5% соответственно (OR = 2,147, 95% ДИ 1,075–4,289,  $p = 0,020$ ) (рисунок 4).

Распределение уровней ESCAT в общей популяции пациентов и в зависимости от нозологии представлено на рисунке 5 (А, Б). КМП позволило выявить 12,1% пациентов с максимальным уровнем ESCAT — I, 1,3% — ESCAT II, 31,5% — ESCAT III и 16,8% — ESCAT IV. У 38,2% пациентов обнаруженные при КМП альтерации не являлись предиктивными. За пределами ESCAT I, II клиническая польза была

достигнута лишь у двух пациентов (1,3% всей выборки: назначение апеллисиба при ХЦР и мутацией PIK3CA p. Glu542Lys (ESCAT III), ВБП2–14 месяцев, и при назначении талазопариба при РПЖ с соматической мутацией PALB2 c. 3350 + 1G > T (ESCAT III), ВБП — 41 месяц)

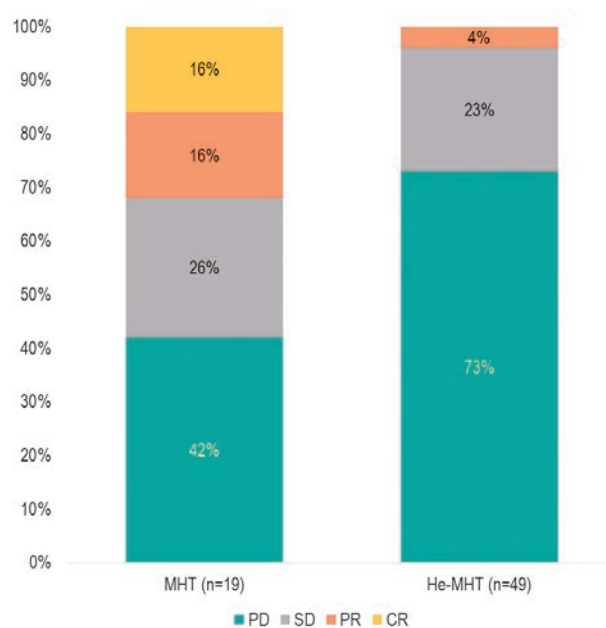


Рисунок 3. Объективные ответы в зависимости от выбранной терапии после КМП.

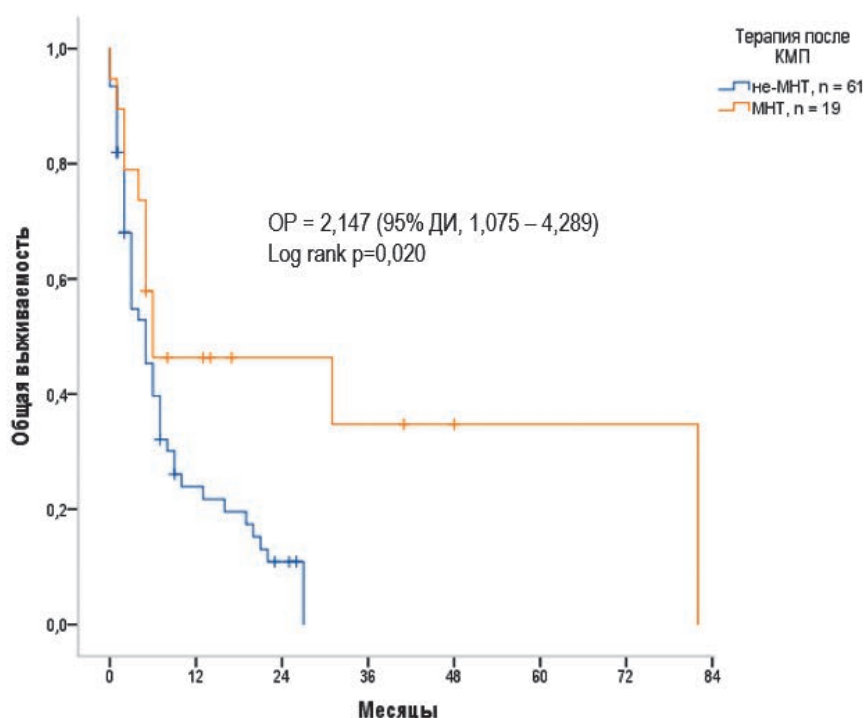


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от назначенной терапии после КМП.

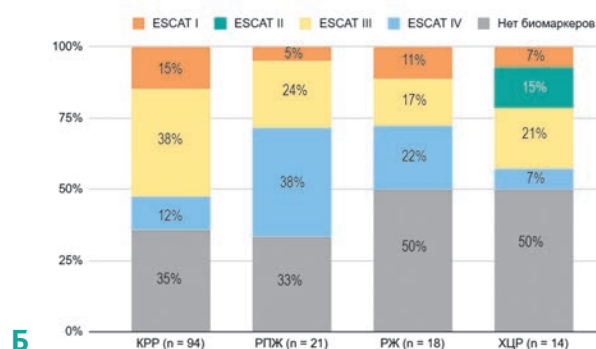
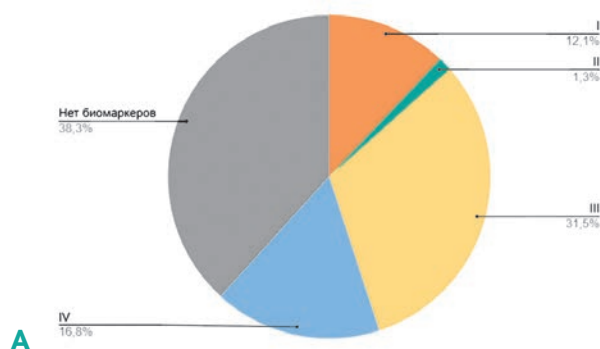


Рисунок 5. А — распределение уровней ESCAT среди всех пациентов. Б — распределение уровней ESCAT в зависимости от нозологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализированный подход на основании определения молекулярных характеристик опухоли — развивающаяся и перспективная область лечения онкологических заболеваний [63]. Замена цитотоксической терапии на препараты со специфической направленностью и меньшей токсичностью стала возможна после продемонстрированного в ряде исследований улучшения клинических результатов, а также в связи со снижением стоимости КМП. И несмотря на то, что рядом работ была проведена оценка применимости КМП в рутинной практике, их результаты во многом противоречивы [12, 17–23]. На данный момент

в Российской Федерации не проводилось исследования по оценке использования КМП, в том числе в зависимости от нозологии. Важность данной работы также состоит в том, что NGS-профилирование является коммерческой опцией, и КМП по-прежнему остается дорогим методом исследования для больших групп населения.

По данным литературы, опция КМП в большинстве случаев предлагается пациенту при исчерпании стандартных терапевтических возможностей или же в случае высокой вероятности обнаружения таргетированных альтераций с целью оптимизации использования опухолевого материала у пациентов, например, с аденокарциномой легкого. За рубежом эта опция также рекомендована в контексте

набора пациентов в клинические исследования таргетных препаратов. В данной работе была проведена ретроспективная оценка применимости КМП в течение 5 лет на примере пациентов с опухолями ЖКТ.

Полученные данные оказались сопоставимыми с ранее описанными в литературе: при проведении исследования 147 пациентам, лишь 13 % получили МНТ, а длительный ответ (терапия  $\geq 6$  месяцев) достигнут лишь у 4%. В случае назначения МНТ у пациентов зарегистрирована большая частота частичных и полных ответов, а также установлена разница в одногодичной ОВ. Из всей популяции пациентов у 40% в отчетах не был обнаружен ни один предиктивный биомаркер. Хотя возможности прецизионного подхода представляются перспективными, пациент с опухолью ЖКТ должен быть осведомлен о результатах реальной клинической практики: лишь небольшая часть пациентов после КМП сможет получить МНТ, и еще меньшая фракция действительно получит от этого выгоду. Особенно при выходе за пределы ESCAT I–II: лишь 1,3% пациентов из всей выборки имели клинический ответ более 6 месяцев на назначенную терапию при ESCAT III. Применение КМП представляется наиболее целесообразным в случае наличия активных исследований таргетных препаратов. Осведомленность об этих данных также применима в консультировании пациентов, желающих воспользоваться услугой КМП.

Помимо стандартных показаний, применение NGS-платформ должно быть ограничено группами пациентов в конкретных клинических ситуациях. Это могут быть пациенты с ограниченными терапевтическими возможностями, редкими опухолями или в случае возможности включения в протокол исследовательской работы.

КМП уже сыграло важную роль в улучшении понимания процессов канцерогенеза и способствовало выявлению предиктивных биомаркеров, регистрации новых противоопухолевых молекул. Однако в настоящее время важно сосредоточиться на рациональном внедрении методов прецизионного подхода в рутинную практику. Интеграция КМП в рутинную практику должно быть поощрено, однако, в условиях его доступности для пациента.

Ограничением работы является ее ретроспективный характер и невозможность получения полных клинических данных. Кроме того, небольшой размер выборки и гетерогенность популяции также требуют осторожной интерпретации.

В заключение, результаты проведенной работы оказались сопоставимыми с данными, описанными в литературе. Однако работа подняла и другую проблему, требующую анализа: существующие панели предлагают большой список анализируемых генов, определение которых нецелесообразно вне рамок клинических исследований. Существует потребность определения минимума генов для анализа в зависимости от нозологии и оптимизации панелей для внедрения в рутинную практику и определения контингента пациентов, которые будут иметь более высокий шанс выявления мишеней для МНТ по результатам КМП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL. The evidence framework for precision cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (3): 183–192. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.186.
2. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nat Med*. 2022; 28 (4): 658–665. doi: 10.1038/s41591-022-01717-2.
3. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 353–365. doi: 10.1038/s41571-018-0002-6.
4. MacConaill LE. Existing and emerging technologies for tumor genomic profiling. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (15): 1815–1824. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5948.
5. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (11): 1452–1459. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2129.
6. Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget* 7: 56491–56500, 2016 7.
7. Wheeler JJ, Yelensky R, Stephen B, et al. Prospective study comparing outcomes in patients with advanced malignancies on molecular alteration-matched versus non-matched therapy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 115; abstr 11019).
8. Meador CB, Micheel CM, Levy MA. et al. Beyond histology: Translating tumor genotypes into clinically effective targeted therapies. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 1–12.
9. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA. et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013; 31: 1023–1031.
10. Wagle N, Berger MF, Davis MJ. et al. High-throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discov*. 2012; 2: 82–93.
11. Ulahannan D, Kovac MB, Mulholland PJ. et al. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. *Br J Cancer*. 2013; 109: 827–835.
12. Johnson DB, Dahlman KH, Knol. et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist*. 2014 Jun; 19 (6): 616–22. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0011.
13. Gibbs SN, Peneva D, Cuyun Carter G, et al., Comprehensive Review on the Clinical Impact of Next-Generation Sequencing Tests for the Management of Advanced Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Jun; 7: e2200715. doi: 10.1200/PO.22.00715.
14. Schwaederle, Maria et al. "Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 33,32 (2015): 3817–25. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997.
15. Mosele, F et al. "Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic can-

- cers : a report from the ESMO Precision Medicine Working Group." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 31,11 (2020) : 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
16. Chakravarty, Debyani et al. "Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer : ASCO Provisional Clinical Opinion." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,11 (2022) : 1231–1258. doi: 10.1200/JCO.21.02767.
  17. Cobain EF, Wu YM, Vats P, et al. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2021 Apr 1 ; 7 (4) : 525–533. doi: 10.1001/jama-oncol.2020.7987. PMID: 33630025 ; PMCID: PMC7907987.
  18. Hilal T, Nakazawa M, Hodskins J, et al., Comprehensive genomic profiling in routine clinical practice leads to a low rate of benefit from genotype-directed therapy. *BMC Cancer.* 2017 Aug 30 ; 17 (1) : 602. doi: 10.1186/s12885-017-3587-8. PMID: 28854908 ; PMCID: PMC5577820.
  19. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program : the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res.* 2012 Nov 15 ; 18 (22) : 6373–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1627. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22966018 ; PMCID: PMC4454458.
  20. Beltran H, Eng K, Mosquera JM, Sigaras A, et al., Whole-Exome Sequencing of Metastatic Cancer and Biomarkers of Treatment Response. *JAMA Oncol.* 2015 Jul ; 1 (4) : 466–74. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1313. PMID: 26181256 ; PMCID: PMC4505739.
  21. Massard C, Michiels S, Ferte C, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers : Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov.* 2017 ; 7 (6) : 586–595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
  22. Kim ST, Lee J, Hong M, et al. The NEXT-1 (Next generation pERsonalized tX with mulTi-omics and preclinical model) trial : prospective molecular screening trial of metastatic solid cancer patients, a feasibility analysis. *Oncotarget.* 2015 ; 6 (32) : 33358–33368. doi: 10.18632/oncotarget.5188.
  23. Mathew A, Joseph S, Boby J, et al., Clinical Benefit of Comprehensive Genomic Profiling for Advanced Cancers in India. *JCO Glob Oncol.* 2022 Mar ; 8 : e2100421. doi: 10.1200/GO.21.00421.
  24. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022.
  25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
  26. Dienstmann R, Connor K, Byrne AT ; COLOSSUS Consortium. Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020 Mar ; 158 (4) : 806–811. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.051.
  27. Voutsadakis IA, Digkila A. Pancreatic adenocarcinomas without KRAS, TP53, CDKN2A and SMAD4 mutations and CDKN2A / CDKN2B copy number alterations : a review of the genomic landscape to unveil therapeutic avenues. *Chin Clin Oncol.* 2023.
  28. Behl A., Rothe M., Magnat P., et al. Olaparib (O) in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) with ATM mutation (mut) : Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.122 *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4\_suppl (February 01, 2023) 122–122.
  29. Lee J, Kim ST, Kim K, et al., Tumor Genomic Profiling Guides Patients with Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment : The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov.* 2019 Oct ; 9 (10) : 1388–1405. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0442.
  30. Wang K, Kan J, Yuen ST et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1219–1223.
  31. Dulak AM, Schumacher SE, van Lieshout J et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 4383–4393.
  32. Deng N, Goh LK, Wang H et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012 ; 61 : 673–684.
  33. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ et al., Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. *Oncologist.* 2015 May ; 20 (5) : 499–507. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0378.
  34. Gastric Cancer, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 12 / 08 / 2023 © 2023.
  35. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al., A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol.* 2017.
  36. Rha S., Lee C., Kim H. et al. The first report of K-Umbrella Gastric Cancer Study : An open label, multi-center, randomized, biomarker-integrated trial for second-line treatment of advanced gastric cancer (AGC). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4001 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 4001–4001.
  37. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2019 Oct ; 24 (10) : 1395–1402. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0785.
  38. Dazio G, Epistolio S, Frattini M, et al. Recent and Future Strategies to Overcome Resistance to Targeted Therapies and Immunotherapies in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Med.* 2022 Dec 19 ; 11 (24) : 7523. doi: 10.3390/jcm11247523.
  39. Shitara K., Negative hyperselection of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer for panitumumab : A biomarker study of the phase III PARADIGM trial, *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 4 ; abstr 11), 10.1200 / JCO.2023.41.4\_suppl.11.
  40. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии

- при метастатическом раке толстой кишки. // Онкологическая колопроктология 2013, №2, стр.21–30.
41. Kato S, Schwaederle MC, Fanta PT, et al : Genomic assessment of blood-derived circulating tumor DNA in patients with colorectal cancers : Correlation with tissue sequencing, therapeutic response, and survival. *JCO Precis Oncol* 3 : 1–16, 2019.
  42. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, et al : Molecular profiling of patients with pancreatic cancer : Initial results from the Know Your Tumor initiative. *Clin Cancer Res* 24 : 5018–5027, 2018.
  43. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al : Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling : A retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 21 : 508–518, 2020.
  44. Schultheis B, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer : a multicenter, randomized phase IIb study. *Ann. Oncol.* [http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx343\(2017\)](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx343(2017)).
  45. Qin S, Bai Y, Wang Z, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in KRAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer : A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2022 ; 40 (suppl 17) : LBA4011. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA4011.
  46. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. *JCO Precis Oncol* 2018 ; published online May 16. DOI: 10.1200/PO.17.00316.
  47. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1 / 2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016 ; 140 : 199–203.
  48. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity : pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation : clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011 ; 16 : 1397–402.
  49. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 317–27.
  50. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability / mismatch repair-deficient cancer : results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 1–10.
  51. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF V600E Mutations : Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3895–3904. 20.
  52. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR) : a phase 2, open-label, singlearm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 : 1234–1243.
  53. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001) : a phase 1 / 2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022 ; 23 : 1261–1273.
  54. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions : phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1 / 2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 705–14.
  55. Pancreatic Adenocarcinoma, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 06 / 19 / 2023 © 2023.
  56. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation : the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol.* 2021 ; 7 (11) : 1669–77.
  57. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, AlRajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma : a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (5) : 671–84.
  58. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. FOENIX-CCA2 : a phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (15\_suppl) : 108.
  59. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01) : a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023 ; 24 (7) : 772–82.
  60. Biliary Tract Cancers, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 10 / 05 / 2023 © 2023.
  61. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol.* 2021 Sep ; 32 (9) : 1111–1126. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.012. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932504.
  62. Zhang D, Dorman K, Heinrich K, et al., A Retrospective Analysis of Biliary Tract Cancer Patients Presented to the Molecular Tumor Board at the Comprehensive Cancer Center Munich. *Target Oncol.* 2023 Sep ; 18 (5) : 767–776. doi: 10.1007/s11523-023-00985-3.
  63. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J : Implementing genome-driven oncology. *Cell* 168 : 584–599, 2017.