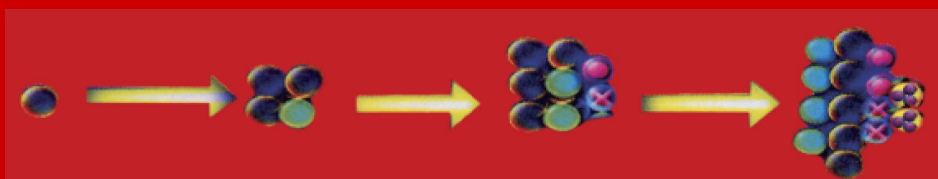


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ – ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΤΗΣ ΕΣΜΟ ΚΑΙ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ «Novus ordo seculorum»

Δρ. Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Παθολόγος - Ογκολόγος

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ
Επίσημο περιοδικό της
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Βασίλειος Β. Γκινόπουλος
Ταμίας: Αφροδίτη Γκινόπουλου
Μέλη: Καρβελάς Φώτιος
Κουρούνης Γεώργιος

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας
Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αναπληρωτής: Νικόλαος Μπακάλης
Γενικός Γραμματέας: Βασίλειος Αλιβιζάτος
Σύμβουλος Έκδοσης: Ανδρέας Μαζαράκης
Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing: Τσαγρή Χαραλαμπία
Επιμέλεια Άρθρων: Τσαγρή Χαραλαμπία

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Αλιβιζάτος Βασίλειος
Αλμπάνη Ελένη
Βήχα Άννα
Γιαννιός Ιωάννης
Γώγος Χαράλαμπος
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος
Καρβελάς Φώτιος
Κουρέλης Θεόδωρος
Λέντζας Ιωάννης
Μιχαλοπούλου Έλενα
Μπακάλης Νικόλαος
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπόννας Απόστολος
Παπαγεωργίου Δημήτριος
Παπακωνσταντίνου Χρήστος
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Σαρίδη Μαρία
Σκρουμπής Γεώργιος
Σταράκης Ιωάννης
Τζεναλής Αναστάσιος
Φιλώτης Νικόλαος
Sacco Rosario
Sammarco Giuseppe
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Μπακάλης Νικόλαος
Αντιπρόεδρος: Γκινόπουλος Παναγιώτης
Κουρέλης Θεόδωρος
Τζεναλής Αναστάσιος
Μιχαλοπούλου Έλενα
Καρβελάς Φώτιος
Κοκκινόπουλος Παντελής
Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

CANCER PREVENTION
Official Journal of the
Hellenic Society of Preventive Oncology – HE.SO.P.O.

Board of the HE.SO.P.O.

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Vasileios P. Ginopoulos
Treasurer: Afroditi Ginopoulou
Members: Karvelas Fotios
Kourounis Georgios

Publisher: Hellenic Society of Preventive Oncology
Editor in Chief: Panagiotis V. Ginopoulos
Associate Editor: Nikolaos Bakalis
Secretary: Vasileios Alivizatos
Editor Consultant: Andreas Mazarakis
Art Director, Secretary & Marketing: Tsagri Charalampia
Editing of articles: Tsagri Charalampia

Editorial Board

Agelakis Christos
Alivizatos Vasileios
Almpani Eleni
Vicha Anna
Giannios Ioannis
Gogos Charalambos
Dimpoulos Meletios – Athanasios
Karvelas Fotios
Kourelis Theodoros
Lentzas Ioannis
Michalopoulou Elena
Bakalis Nick
Bafaloukos Dimitrios
Bonas Apostolos
Papageorgiou Dimitris
Papakonstantinou Christos
Papapolychroniadis Konstantinos
Saridi Maria
Skroubis Georgios
Starakis Ioannis
Tzenalis Anastasios
Filiotis Nikolaos
Sacco Rosario
Sammarco Gueseppe
Teodossiu Giovanni

Scientific – Consultative Committee

President: Bakalis Nick
Vice President: Ginopoulos Panagiotis
Kourelis Theodoros
Tzenalis Anastasios
Michalopoulou Elena
Karvelas Fotios
Kokkinopoulos Pantelis
Triggiani Edoardo

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

«Novus ordo seculorum»

Μελετώντας την αναθεωρημένη πολιτική της ESMO που ενεργοποιήθηκε και στην χώρα μας τουλάχιστον σε θεσμικό επίπεδο με την πολιτική του εθνικού δικτύου της ιατρικής ακρίβειας το οποίο βέβαια ακόμα σε έχει ενεργοποιηθεί από πιθανή έλλειψη χρηματοδότησης. Η εταιρεία παθολόγων ογκολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ) όμως προσπαθεί και έχει πάρει κάποια χρηματοδότηση για να διερευνήσει γονίδια σε ορισμένες νεοπλασίες μετά από αίτημα των μελών της.

Όντως η ένταξη στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της πολιτικής του δικτύου της ιατρικής ακρίβειας είναι μια επαναστατική πολιτική που μπορεί πράγματι να εκτοξεύσει την έρευνα από την μια πλευρά και τις γνώσεις μας από την άλλη αλλά και παράλληλα να βοηθήσει πάλι εκρηκτικά φέρνοντας μια άλλη εποχή στη θεραπεία του καρκίνου. Επανεκτιμώντας τη βιβλιογραφία που ο ίδιος είχα γράψει σε ένα δημοσιευμένο βιβλίο μου το 2001 με τίτλο «κλινικές και μοριακές βάσης στην πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα», στάθηκα ιδιαίτερα σε ένα άρθρο που οραματιζόμουν τότε βάση της πτωχής βιβλιογραφίας, ένα μοντέλο όπως αυτό που πρότεινε η ESMO και αρχίζει να κάνει στην Ευρώπη τα παρθενικά του βήματα ακόμα και στην πατρίδα μας. Περιέγραφα αυτό που αχνοφαινόταν από τότε, ότι δηλαδή τα γονίδια και οι εκφράσεις τους θα παίξουν σημαντικό ρόλο και στην πρόγνωση - πρόληψη και στην θεραπεία του καρκίνου και για αυτό τότε ίδρυσα και ακόμα λειτουργώ με λίγους ακόμα ήρωες την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας για να υπηρετήσουμε σκοπούς πρόληψης – πρόγνωσης πέρα από τους σκοπούς της θεραπείας. Και όντως μετά από περίπου μια 20ετία έρχεται η ίδια η Ευρώπη, δηλαδή η ESMO, να υιοθετήσει το βασικό μας μοντέλο εκείνου του άρθρου και να δώσει τις κατευθυντήριες νέες οδηγίες της, αλλά και να βρει και πόρους από τον ιδιωτικό τομέα κυρίως να χρηματοδοτήσει το εγχείρημα.

Πιστεύω ότι με το να δημοσιεύσω το Ευρωπαϊκό σκεπτικό στις πρόληψης, πρόγνωσης και θεραπείας του καρκίνου στο νέο αιώνα είναι μια πληροφόρηση προς τον ιατρικό κόσμο και ένα ερέθισμα στη καινούργια τάξη πραγμάτων που έρχεται αλλά για να γίνει η καθημερινή πρακτική μας πρέπει να βοηθηθεί από όλο τον ιατρικό κόσμο τον εμπλεκόμενο αλλά και από όλους τους επαγγελματίες υγείας. Θα έλεγα ακόμα να πιέσουμε σε αυτή την κατεύθυνση ούτως ώστε να βρεθούν τα απαιτούμενα κεφάλαια που είναι αναγκαία για την πλήρη υλοποίηση του οραματισμού και γιατί όχι η ίδια η χρηματοδότηση από τον προϋπολογισμό της ίδιας της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Παρακάτω παραθέτω τις δύο μονογραφίες που σχετίζονται με το θέμα

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

Παθολόγος – Ογκολόγος

Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Π.Ο)

Ένα πλαίσιο για την ταξινόμηση των γονιδιωματικών αλλαγών ως στόχων για την ιατρική ακρίβειας του καρκίνου: η κλίμακα ESMO για την κλινική δράση των μοριακών στόχων (ESCAT)

Π. Γκινόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Προκειμένου να διευκολυνθεί η εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας στην κλινική αντιμετώπιση του καρκίνου, υπάρχει ανάγκη εναρμόνισης και τυποποίησης της αναφοράς και της ερμηνείας των κλινικά σχετικών γονιδιωματικών δεδομένων.

Μέθοδοι

Η Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) Μεταφραστικής Έρευνας και Ιατρικής ακριβείας (TR και PM WG) ξεκίνησε ένα συνεργατικό έργο για να προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης για μοριακές παρεκκλίσεις με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία που υποστηρίζουν την αξία τους ως κλινικούς στόχους. Μια ομάδα εμπειρογνομόνων από διάφορα ιδρύματα συγκεντρώθηκε για να εξετάσει τα διαθέσιμα στοιχεία, να καταλήξει σε συναίνεση σχετικά με τα κριτήρια βαθμολόγησης και να παρουσιάσει ένα σύστημα ταξινόμησης. Στη συνέχεια επανεξετάστηκε, τροποποιήθηκε και τελικά εγκρίθηκε από το ESMO TR και PM WG και την ηγεσία του ESMO.

Αποτελέσματα

Αυτή η πρώτη έκδοση της κλίμακας ESMO της Κλινικής Δραστηριότητας για μοριακούς στόχους (ESCAT) καθορίζει έξι επίπεδα κλινικών στοιχείων για μοριακούς στόχους σύμφωνα με τις επιπτώσεις στη διαχείριση των ασθενών: επίπεδο I, στόχοι έτοιμοι για εφαρμογή σε κλινικές αποφάσεις ρουτίνας. Επίπεδο II, ερευνητικοί στόχοι που πιθανότατα ορίζουν

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

P. Ginopoulos

Pathologist - Oncologist

ABSTRACT

Background

In order to facilitate implementation of precision medicine in clinical management of cancer, there is a need to harmonise and standardise the reporting and interpretation of clinically relevant genomics data.

Methods

The European Society for Medical Oncology (ESMO) Translational Research and Precision Medicine Working Group (TR and PM WG) launched a collaborative project to propose a classification system for molecular aberrations based on the evidence available supporting their value as clinical targets. A group of experts from several institutions was assembled to review available evidence, reach a consensus on grading criteria and present a classification system. This was then reviewed, amended and finally approved by the ESMO TR and PM WG and the ESMO leadership.

Results

This first version of the ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT) defines six levels of clinical evidence for molecular targets according to the implications for patient management: tier I, targets ready for implementation in routine clinical decisions; tier II, investigational targets that likely define a patient population that benefits from a targeted drug but additional data are needed; tier III, clinical benefit previously demonstrated in other tumour types or for similar molecular

έναν πληθυσμό ασθενών που ωφελείται από ένα στοχευμένο φάρμακο, αλλά απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα βαθμίδα III, κλινικό όφελος που είχε προηγουμένως αποδειχθεί σε άλλους τύπους όγκων ή για παρόμοιους μοριακούς στόχους βαθμίδα IV, προκλινικά αποδεικτικά στοιχεία της δυνατότητας δράσης · επίπεδο V, στοιχεία που υποστηρίζουν προσεγγίσεις συν-στόχευσης · και το επίπεδο X, έλλειψη στοιχείων για δυνατότητα δράσης.

Συμπεράσματα

Το ESCAT ορίζει κριτήρια βάσει κλινικών τεκμηρίων για την ιεράρχηση των γονιδιωματικών αλλαγών ως δείκτες για την επιλογή ασθενών για στοχευμένες θεραπείες. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης στοχεύει να προσφέρει μια κοινή γλώσσα για όλους τους σχετικούς ενδιαφερόμενους φορείς στην ιατρική του καρκίνου και στην ανάπτυξη φαρμάκων.

Λέξεις κλειδιά: φάρμακο ακριβείας, στοχευμένες θεραπείες, βιοδείκτες, γονιδιωματική αλληλουχία επόμενης γενιάς, σύστημα ταξινόμησης.

targets; tier IV, preclinical evidence of actionability; tier V, evidence supporting co-targeting approaches; and tier X, lack of evidence for actionability.

Conclusions

The ESCAT defines clinical evidence-based criteria to prioritise genomic alterations as markers to select patients for targeted therapies. This classification system aims to offer a common language for all the relevant stakeholders in cancer medicine and drug development.

Key words: precision medicine, targeted therapies, biomarkers, genomics, next-generation sequencing, classification system

Εισαγωγή

Καθώς η κατανόησή μας για τη βιολογία του καρκίνου εξελίσσεται και η προσβασιμότητα στις τεχνολογίες αλληλουχίας γονιδιωματικού όγκου αυξάνεται, η θεραπεία με καρκίνο που βασίζεται στο γονιδίωμα εμφανίζεται ως μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική [1]. Κατά συνέπεια, όλο και περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται σε αλληλουχία πολλαπλών γονιδίων του καρκίνου τους με την ελπίδα να βρουν γονιδιωματικές αλλοιώσεις που θα μπορούσαν να στοχευθούν αποτελεσματικά με ταιριασμένα φάρμακα [2]. Με το μειωμένο κόστος και την αυξανόμενη ευκολία εκτέλεσης ευρείας ομάδας γονιδίων ή ολόκληρου του προσδιορισμού αλληλουχίας ολόκληρου του εξώμου αντί της εστιασμένης ανάλυσης hotspot μερικών κλινικά επικυρωμένων στόχων, έρχονται οι προκλήσεις της ερμηνείας σύνθετων αναγνώσεων αλληλουχίας τόσο των σωματικών όσο και των βλαστικών γεγονότων στην καθημερινή κλινική πρακτική. Αρκετές δημοσιεύσεις έχουν επισημάνει πρόσφατα τους κινδύνους υπερεκτίμησης των πιθανών οφελών των θεραπειών προσαρμοσμένων στο μεμονωμένο καρκίνο του καρκίνου [3 , 4] Η προσαρμογή των προσδοκιών γιατρού και ασθενούς στην κλινική πραγματικότητα είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της εμπιστοσύνης στην κλινική έρευνα και την παροχή της καλύτερης φροντίδας.

Μια σημαντική πρόκληση για τους ογκολόγους στην κλινική είναι να γίνει διάκριση μεταξύ ευρημάτων που αντιπροσωπεύουν αποδεδειγμένη κλινική αξία ή δυνητικής αξίας με βάση προκαταρκτικά κλινικά ή προκλινικά στοιχεία, από υποθετικές αντιστοιχίες γονιδίων-φαρμάκων και ευρήματα που επί του παρόντος δεν σχετίζονται με την κλινική πρακτική. Σχεδόν όλα τα εμπορικά και ακαδημαϊκά εργαστήρια που παρέχουν αλληλουχίες πολυγονιδιακών ομάδων δειγμάτων όγκων ασθενών αναφέρουν «ενεργές» μεταλλάξεις που μπορούν να εμπίπτουν σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω κατηγορίες. Τα περισσότερα συστήματα αναφοράς αλληλουχίας πολλαπλών γενεών δεν δίνουν προτεραιότητα στις αλλαγές, ούτε χρησιμοποιούν ένα

τυποποιημένο σύστημα κατάταξης βασισμένο σε κλινική χρησιμότητα. Αυτή η έλλειψη εναρμόνισης στην ορολογία και στην κατάταξη που βασίζεται στη χρησιμότητα δημιουργεί μια πιθανή απειλή για την ιατρική ακριβείας, καθώς οι ασθενείς θα μπορούσαν να συστήσουν αναποτελεσματικά φάρμακα που να αντιστοιχούν σε υποθετικά (δηλαδή Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) ξεκίνησε ένα έργο για να προτείνει ένα ενοποιημένο πλαίσιο για την ταξινόμηση των στόχων για την ιατρική για τον καρκίνο ακριβείας βάσει κλινικών στοιχείων χρησιμότητας. Ο πρωταρχικός στόχος είναι να βοηθήσουμε τους ογκολόγους να δώσουν προτεραιότητα σε πιθανούς στόχους για κλινική χρήση κατά τη λήψη αναφορών για ευρείες ομάδες αλληλουχίας γονιδίων. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης θα παρέχει μια κοινή γλώσσα που θα μπορούσε να υιοθετηθεί από όλους τους ενδιαφερόμενους για την ανάπτυξη του καρκίνου και την ανάπτυξη ναρκωτικών για να θέσει στόχους στο κλινικό τους πλαίσιο. Αναγνωρίζουμε ότι καθώς προκύπτουν στοιχεία από κλινικές μελέτες, οι στόχοι θα μετακινηθούν από τη μία βαθμίδα στην άλλη. Επίσης, μια δεδομένη μοριακή μεταβολή μπορεί να υποστηριχθεί από διαφορετικά επίπεδα ενδείξεων σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου και συνεπώς μπορεί να εμπίπτει σε διαφορετικές κατηγορίες κλινικής χρησιμότητας ανάλογα με το πλαίσιο της νόσου. [1 5–9]. Αυτές οι ταξινομήσεις επικαλύπτονται μόνο εν μέρει, με μεγαλύτερη επικάλυψη στις κορυφαίες βαθμίδες, και καμία από αυτές δεν έχει εφαρμοστεί ευρέως στην κλινική πρακτική. Ο καθορισμός ανώτερης βαθμίδας σε κάθε σύστημα βασίζεται συχνά στην κατάσταση έγκρισης των κανονιστικών ρυθμίσεων στις γεωγραφικές τους περιοχές που εισάγει προκατάληψη στο πλαίσιο της παγκόσμιας έρευνας για τον καρκίνο. Σε χαμηλότερες βαθμίδες, κάθε σχήμα χρησιμοποιεί διαφορετικές αρχές για να σταθμίσει τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία και επομένως διαφορετικές ταξινομήσεις μπορεί να αποδώσουν την ίδια αλλαγή σε ασυνεχείς κλινικές κατηγορίες χρησιμότητας. Το λεξιλόγιο για τον καθορισμό κατηγοριών χρησιμότητας ποικίλλει επίσης από σύστημα σε σύστημα καθιστώντας δύσκολη τη χρήση μιας κοινής ορολογίας σε αναφορές και μελέτες.

Κατανοώντας αυτούς τους περιορισμούς, η ESMO έχει συγκροτήσει μια ειδική ομάδα έργου στην Ομάδα Εργασίας Μεταφραστικής Έρευνας και Ιατρικής Ακρίβειας (TR και PM WG), συμπεριλαμβανομένων συγγραφέων από ορισμένα από τα προηγούμενα σχήματα

ταξινόμησης, για να προτείνει κατευθυντήριες αρχές για ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως.

Table 1. Comparison of previous classification schemas that assign clinical utility to molecular alterations used to select targeted therapies in cancer

Data type and classification variable	Andre et al., <i>Ann Oncol</i> 2014	Van Allen et al., <i>Nat Med</i> 2014	Meric-Bernstam et al., <i>JNCI</i> 2015	Chakravarty et al., <i>JCOPO</i> 2017 (OncoKB)
Data have been generated in randomised clinical trials	Yes, but allow into the same level of evidence targets supported by multiple non-randomised trials	Does not discriminate between clinical data generated by randomised versus non-randomised trials	Does not discriminate between clinical data generated by randomised versus non-randomised trials	Does not discriminate between clinical data generated by randomised versus non-randomised trials
Data come from prospective clinical trials	Does not discriminate prospective versus retrospective clinical studies	Not specifically considered	Data from prospective versus retrospective study are assigned different levels of evidence	Not specified, refers to 'compelling clinical data'
Regulatory approval (FDA/EMA) for the drug	Not specifically considered	FDA approval is the principal variable to assign category	FDA approval is the criteria for top evidence level (1A) assignment	FDA approval is the principal variable to assign category
Validation of the assay used for biomarker detection	Not specifically considered	Not specifically considered	Not specifically considered	Accounts for FDA recognition of the biomarker under consideration
Clinical data have been generated in same or different tumour types	Includes specific category IC for level I supportive data generated in a different tumour type, recommending treatment different tumour type in the context of clinical trials	Use different categories depending on supportive data generated in the same or different tumour types	Use different categories based on data generated in the same or different tumour types	Categories 2 and 3 are subdivided based on whether data were generated in same or different tumour types
Considers magnitude of benefit (OS, PFS, RR)	Not specifically considered	Not specifically considered	Not specifically considered	Not specifically considered
Considers preclinical data	Includes specific category for predictions of actionability based on preclinical data	Includes specific category for predictions of actionability based on preclinical data	Includes specific category for predictions of actionability based on preclinical data	Includes specific category for predictions of actionability based on preclinical data
Considers if clinical efficacy is known for the biomarker negative population	Yes, but effect in marker-negative group does not impact clinical recommendation	Not specifically considered	Not specifically considered	Not specifically considered
Other comments		Considers predictive versus prognostics versus diagnostic value evidence	Considers data coming from case reports as level 3A	Includes grading of evidence for resistance biomarkers

Η κλίμακα ESMO της Κλινικής Δράσης για μοριακούς στόχους

ESMO Κλίμακα Κλινικής Δραστηριότητας για Μοριακούς Στόχους (ESCAT) Βαθμίδα I: στόχος κατάλληλος για ρουτίνα χρήση και προτείνει συγκεκριμένο φάρμακο όταν ανιχνεύεται συγκεκριμένη μοριακή αλλοίωση (Πίνακας 2).

Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές παρέχουν το υψηλότερο επίπεδο κλινικών στοιχείων στην ανάπτυξη φαρμάκων, αλλά μπορεί να χρειαστούν περιστασιακά νέα σχέδια δοκιμών για την επικύρωση της κλινικής συνάφειας των σπάνιων μοριακών αλλαγών όπου είναι

δύσκολο να πραγματοποιηθούν τυχαιοποιημένες δοκιμές.

Θεωρούμε έναν στόχο «βαθμίδα I-A», εάν τα ενδεχόμενα, τυχαιοποιημένα δεδομένα κλινικής δοκιμής σε δεδομένο τύπο όγκου έχουν δείξει κλινικά σημαντική βελτίωση ενός τελικού σημείου επιβίωσης σε ασθενείς με τη μοριακή αλλοίωση που λαμβάνουν θεραπεία με ένα αντίστοιχο φάρμακο. Σημαντικά παραδείγματα περιλαμβάνουν το αντίσωμα αντι-HER2, το trastuzumab, για τον καρκίνο του μαστού ενισχυμένο με ERBB2 (HER2) [10–12] και τους αναστολείς EGFR για καρκίνο του πνεύμονα μη μικρών κυττάρων (NSCLC) που φέρει τη μετάλλαξη ενεργοποίησης EGFR [13 , 14].

Οι στόχοι «Tier I-B» υποστηρίζονται από δεδομένα από προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που, αν και ανίκανοι να παρέχουν στοιχεία για βελτίωση της επιβίωσης, έχουν δείξει κλινικά σημαντικό όφελος όπως ορίζεται από το ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) 1.1 [15] σε έναν βιο-δείκτη επιλεγμένο υποπληθυσμό. Παραδείγματα στόχων βαθμίδας IB περιλαμβάνουν την αναδιάταξη ROS1 στο NSCLC που καθορίζει την επιλεξιμότητα για θεραπεία με crizotinib ή ceritinib. Και οι δύο αυτές ενώσεις αναστέλλουν την αναπλαστική κινάση του λεμφώματος (ALK) και είχαν προηγουμένως δείξει βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με NSCLC που φιλοξενούν αναδιατάξεις ALK σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (που χαρακτηρίζει την ALK ως στόχο βαθμίδας IA για αυτά τα φάρμακα στον καρκίνο του πνεύμονα) [16–18]. Ωστόσο, το crizotinib και το ceritinib αναστέλλουν επίσης τον υποδοχέα ROS υποδοχέα τυροσίνης κινάσης (ROS1) που αναδιατάσσεται στο 1% -2% του NSCLC μέσω γονιδιακών συντήξεων οδηγώντας στη συστατική ενεργοποίησή του. Υψηλά αντικειμενικά ποσοστά απόκρισης όγκων καταδείχθηκαν με αυτά τα φάρμακα σε NSCLC με αναδιάταξη του ROS1 σε μια σειρά μελετών με ένα σκέλος [19 , 20]. Λαμβάνοντας υπόψη τη σπανιότητα αυτής της γονιδιωματικής αλλοίωσης, η διεξαγωγή μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης δοκιμής έγκαιρα για την απόδειξη της βελτιωμένης επιβίωσης δεν θα ήταν εφικτή και το μεγάλο κλινικό όφελος που παρατηρήθηκε στις

μελέτες με ένα σκέλος ήταν επαρκές για την έγκριση της συνήθους κλινικής χρήσης αυτών των φαρμάκων σε αυτό το σπάνιο μοριακά καθορισμένο υποσύνολο του καρκίνου του πνεύμονα.

Οι στόχοι ορίζονται ως «επίπεδο I-C» εάν οι κλινικές δοκιμές σε πολλαπλούς τύπους όγκων ή οι κλινικές δοκιμές καλαθιού, έχουν δείξει ένα κλινικά σημαντικό όφελος για το ζεύγος στόχου-φαρμάκου με παρόμοιο μέγεθος οφέλους στους διάφορους τύπους όγκων. Σε αυτό το σενάριο, η κλινική αξία μιας αντιστοιχίας στόχου – φαρμάκου μπορεί να γίνει αποδεκτή σε όλους τους καρκίνους που φιλοξενούν την ανωμαλία στόχου. Ένα παράδειγμα είναι η λαροτροκτινίμη, ένας αναστολέας της νευροτροφικής υποδοχέας κινάσης τυροσίνης (γνωστή και ως κινάση υποδοχέα τροπομοσίνης, TRK) που έδειξε σημαντική αντικαρκινική δράση σε καρκίνους διαφορετικών ιστολογικών τύπων όγκου που μοιράζονται ενεργοποιημένες συνήξεις σε γονίδια TRK [21]. Ομοίως, ο αναστολέας σημείου ελέγχου anti-PD1 pembrolizumab έχει δείξει ευρεία, ανεξάρτητη από ιστολογική δραστηριότητα, σε αναντιστοιχία επισκευή καρκίνων με ανεπάρκεια [22]. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι σε δοκιμές καλαθιού, ο αριθμός των ασθενών με δεδομένο τύπο καρκίνου είναι συχνά χαμηλός. Επομένως, τα διαστήματα εμπιστοσύνης γύρω από το εκτιμώμενο όφελος σε υποσύνολα μικρών όγκων είναι ευρεία, συνεπώς η πραγματική δραστηριότητα φαρμάκου παραμένει αβέβαιη.

Table 2. The ESCAT

	ESCAT evidence tier	Required level of evidence	Clinical value class	Clinical implication
Ready for routine use	I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	I-A: prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point I-B: prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1 I-C: clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types	Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)	Access to the treatment should be considered standard of care
Investigational	II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	II-A: retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients II-B: prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points	Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed	Treatment to be considered 'preferable' in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial
Hypothetical target	III: alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration IV: pre-clinical evidence of actionability	III-A: clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as tiers I and II above) but in a different tumour type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types III-B: an alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality in the same gene or pathway, but does not have associated supportive clinical data IV-A: evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> models IV-B: actionability predicted <i>in silico</i>	Drug previously shown to benefit the molecularly defined subset in another tumour type (or with a different mutation in the same gene), efficacy therefore is anticipated for but not proved Actionability is predicted based on preclinical studies, no conclusive clinical data available	Clinical trials to be discussed with patients Treatment should 'only be considered' in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients
Combination development	V: alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit X: lack of evidence for actionability	Prospective studies show that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to improved outcome No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable	Drug is active but does not prolong PFS or OS, probably in part due to mechanisms of adaptation There is no evidence, clinical or preclinical, that a genomic alteration is a potential therapeutic target	Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered The finding should not be taken into account for clinical decision

ESCAT Tier II: Ερευνητικοί στόχοι που πιθανότατα ορίζουν έναν πληθυσμό ασθενών που ωφελείται από ένα στοχευμένο φάρμακο, αλλά απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα.

Οι στόχοι «Tier II-A» υποστηρίζονται από δεδομένα από αναδρομικές μελέτες που καταδεικνύουν κλινικά σημαντικό όφελος με ένα στοχευμένο φάρμακο σε ασθενείς με μοριακά καθορισμένο υποπληθυσμό συγκεκριμένου τύπου όγκου.

Η φωσφατιδυλινοσιτόλη-4,5-διφωσφορικής 3-κινάσης (PI3K) -Phosphatase και tensin

ομόλογο (PTEN) οδός είναι ένας ογκογόνος δίκτυο σηματοδότησης συνήθως απορυθμισμένη σε πολλούς καρκίνους, είτε με παρεκκλίνουσα του κανονικού ενεργοποίηση των προ-ογκογόνου γονίδια (PIK3CA , PIK3CB, PIK3CD ή AKT1) ή μέσω της απώλειας λειτουργίας του καταστολέα όγκου PTEN. Αυτό το τελευταίο συμβάν εμφανίζεται στο ~40% των προχωρημένων καρκίνων του προστάτη. Φάρμακα που στοχεύουν σε αυτό το μονοπάτι με την αναστολή του AKT έχουν δοκιμαστεί εκτενώς σε διαφορετικούς τύπους όγκων. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης II, σε ασθενείς με προχωρημένο

καρκίνο του προστάτη δόθηκε ο αναστολέας pan-AKT ipatasertib (GDC0068) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με οξική αβιρατερόνη και στεροειδή. Ενώ η προσθήκη του ipatasertib απέτυχε να παρατείνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη στον πληθυσμό της γενικής δοκιμής, μια αναδρομική ανάλυση έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης στην υποομάδα ασθενών που παρουσίαζαν όγκους που είχαν απώλεια έκφρασης πρωτεΐνης PTEN [23]. Αυτή η αναδρομική παρατήρηση οδήγησε στο σχεδιασμό μιας συνεχιζόμενης δοκιμής φάσης III επικύρωσης. Αυτή η τυχαίοποιημένη μελέτη στρωματοποιεί τους ασθενείς με βάση την παρουσία ή την απουσία έκφρασης πρωτεΐνης PTEN στον όγκο (NCT03072238). Αυτά τα δεδομένα ενδέχεται τελικά να παρέχουν αποδείξεις για τη μετακίνηση αυτού του στόχου στο επίπεδο I ή τον υποβιβασμό αναλόγως.

Θεωρούμε έναν στόχο «βαθμίδα II-B» εάν τουλάχιστον μία προοπτική κλινική δοκιμή κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά απόκρισης όγκου σε ασθενείς με μοριακή μεταβολή στόχου, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα οριστικά στοιχεία για τη βελτίωση των πιο σημαντικών τελικών σημείων επιβίωσης. Ένα παράδειγμα περιλαμβάνει μια πρόσφατη δοκιμή καλαθιού που παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ενεργοποιητικών μεταλλάξεων στο γονίδιο AKT1 (E17K) και της απόκρισης όγκου στον αναστολέα AKT AZD5363 [24 , 25]. Είναι πλέον απαραίτητα περαιτέρω δεδομένα δοκιμής για να εκτιμηθεί πώς αυτή η αυξημένη ανταπόκριση μεταφράζεται σε βελτιωμένο αποτέλεσμα του ασθενούς.

Σε αντιστοιχίες στόχου – ναρκωτικών που θεωρούμε ως βαθμίδα II, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές ή μέσω μελλοντικών μητρώων πριν από την ενσωμάτωση της αντιστοίχισης στόχου-ναρκωτικών στη ρουτίνα φροντίδα.

ESCAT Tier III: κλινικό όφελος που είχε προηγουμένως αποδειχθεί σε άλλους τύπους όγκων ή για σχετικούς μοριακούς στόχους.

Οι στόχοι «Βαθμίδα III-A» περιλαμβάνουν αλλοιώσεις που ορίζουν έναν πληθυσμό ασθενών με αποδεδειγμένο όφελος από έναν παράγοντα στόχευσης σε έναν συγκεκριμένο τύπο όγκου, αλλά η μεταβολή ανιχνεύεται

τώρα σε έναν διαφορετικό, προηγούμενος δεν μελετηθεί, τύπο όγκου. Επομένως, ενώ υπάρχει ισχυρή λογική για να δοκιμάσετε τη στοχευμένη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς, δεν υπάρχουν περιορισμένα ή καθόλου κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους άλλους τύπους όγκων. Αυτά τα κλινικά σενάρια είναι το ιδανικό σκηνικό για προοπτικές μελέτες.

Η βεμουραφενίμη είναι ένας αναστολέας ενζύμου B-Raf και επεκτείνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικά μελανώματα που φιλοξενούν τη μετάλλαξη BRAF V600E στόχου βαθμίδας IA [26]. Η ίδια μετάλλαξη υπάρχει επίσης σε σπάνιες περιπτώσεις άλλων τύπων καρκίνου, αλλά σε αντίθεση με τα παραδείγματα της βαθμίδας IC που συζητήθηκε παραπάνω, η αντικαρκινική δράση της βεμουραφενίμης σε μεταλλαγμένο καρκίνο V600E έχει αποδειχθεί ότι διαφέρει σημαντικά από τον έναν τύπο όγκου στον άλλο. Το πιο σχετικό παράδειγμα είναι η περιορισμένη δραστηριότητα της βεμουραφενίμης στους καρκίνους του παχέος εντέρου που μεταλλάσσονται με BRAF [27]. Ως εκ τούτου, η ταυτοποίηση μιας μετάλλαξης BRAF V600E θα πρέπει να ερμηνευθεί με συγκεκριμένο τύπο όγκου, χωρίς να την χαρακτηρίζει ευρέως ως στόχο IC βαθμίδας.

Οι μεταβολές «βαθμίδας III-B» έχουν προβλεπόμενη λειτουργική επίδραση παρόμοια με μια ήδη μελετημένη ανωμαλία βαθμίδας I στο ίδιο γονίδιο ή σε ένα γονίδιο με παρόμοια λειτουργία, αλλά δεν διαθέτουν επαρκή υποστηρικτικά κλινικά δεδομένα.

Οι αναστολείς της πολυμεράσης πολυ (ADP-ριβόζης) (PARP) δοκιμάστηκαν σε κλινικές δοκιμές σε καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών με μεταλλαγμένες βλαστικές γραμμές BRCA1 ή BRCA2 υπό την προϋπόθεση της συνθετικής θνησιμότητας [δηλαδή δύο συμβάντα που δεν είναι θανατηφόρα χωριστά (π.χ. αναστολή PARP και απώλεια της λειτουργίας BRCA) γίνονται θανατηφόρες όταν συμβαίνουν ταυτόχρονα] [28–30]. Αυτές οι δοκιμές έδειξαν βελτιωμένη έκβαση και συνεπώς οι μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς BRCA1 ή BRCA2 είναι στόχοι της βαθμίδας I σε αυτές τις ασθένειες [31 , 32]. Επιπλέον, τα προκαταρκτικά κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν αντικαρκινική δραστηριότητα σε ένα υποσύνολο καρκίνου του προστάτη και του παγκρέατος που επίσης

φέρουν BRCA1 / 2 αλλοιώσεις απώλειας λειτουργίας [33–36]. Τα BRCA1 / 2 γονίδια είναι μέλη μιας μεγάλης λειτουργικά σχετιζόμενης γονιδιακής ομάδας που μεσολαβεί σε ομόλογο ανασυνδυασμό κατά τη διάρκεια της επιδιόρθωσης του DNA. Για παράδειγμα, το PALB2 (συνεργάτης και εντοπιστής του BRCA2, γνωστός και ως FANCN) είναι μια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το BRCA2 και η απώλεια PALB2 εμποδίζει την επισκευή του DNA μέσω ενός παρόμοιου μηχανισμού με την απώλεια λειτουργίας BRCA2 [37]. Ως εκ τούτου, ο έλεγχος των αναστολέων PARP σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με όγκους με έλλειψη PALB2 είναι εννοιολογικά λογικός και χαρακτηρίζει τις μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας PALB2 ως βαθμίδα III-B.

ESCAT Tier IV: Προκλινικά στοιχεία σχετικά με τη δυνατότητα δράσης.

Οι στόχοι «Βαθμίδα IV-A» αντιπροσωπεύουν πιθανούς στόχους φαρμάκων που υποστηρίζονται μόνο από προκλινικά στοιχεία που δείχνουν ότι η αλλαγή επηρεάζει την ευαισθησία του φαρμάκου in vitro ή in vivo μοντέλα καρκίνου. Οι στόχοι «Βαθμίδα IV-B» αντιπροσωπεύουν μεταβολές οδών σε διαφορετικά μοριακά επίπεδα που προβλέπεται να μεταβάλουν την ευαισθησία του φαρμάκου βάσει του πυριτιούβιοπληροφορικές προβλέψεις. Οι στόχοι της βαθμίδας IV είναι υποθετικοί και θεωρούνται καλύτερα ως κατάλληλα στοιχεία για μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Μπορεί επίσης να είναι κατάλληλα για εμπλουτισμό ασθενών σε κλινικές δοκιμές πρώιμης φάσης που δοκιμάζουν νέες μοριακές οντότητες που στοχεύουν στο προσβεβλημένο μονοπάτι. Οι ασθενείς που εξετάζονται για αυτές τις μελέτες πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά για την έλλειψη κλινικών στοιχείων και τον προκαταρκτικό χαρακτήρα των διαθέσιμων δεδομένων για τέτοιες ενώσεις, τόσο από την άποψη της ασφάλειας όσο και της αποτελεσματικότητας, των πιθανών κινδύνων και των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών.

ESCAT Tier V: Απόδειξη σχετικής αντικαρκινικής δραστηριότητας, που δεν οδηγεί σε κλινικό ουσιαστικό όφελος ως απλή

θεραπεία, αλλά υποστηρίζει την ανάπτυξη προσεγγίσεων από κοινού στόχευσης.

Οι στόχοι της κατηγορίας V περιλαμβάνουν αλλαγές που σχετίζονται με αποκρίσεις σε ένα ταιριασμένο στοχευμένο φάρμακο που δεν μεταφράζονται σε παρατεταμένο αποτέλεσμα. Ωστόσο, αυτοί θα μπορούσαν να είναι κατάλληλοι στόχοι για στρατηγικές συνδυασμένης θεραπείας. Για παράδειγμα, πάνω από το ένα τρίτο των θετικών σε υποδοχέα οιστρογόνων καρκίνων του μαστού, HER2-αρνητικοί, έχουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του PIK3CA . Κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η στόχευση του PI3K οδηγεί σε αντικειμενικές αποκρίσεις σε ασθενείς με ενεργοποίηση μεταλλάξεων PIK3CA . Ωστόσο, οι απαντήσεις δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα [38]. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την υπερβολική ρύθμιση των αντισταθμιστικών οδών ως απόκριση στην αναστολή του PI3K λόγω περίπλοκων μηχανισμών ανάδρασης [39]. Η κατανόηση των μηχανισμών προσαρμογής στους αναστολείς PI3K θα μπορούσε περαιτέρω να οδηγήσει σε αποτελεσματικούς δοκιμαστικούς συνδυασμούς διπλού ή τριπλού.

ESCAT Tier X: Έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για δυνατότητα δράσης.

Οι αλλαγές στο επίπεδο X θα ήταν εκείνες για τις οποίες δεν υπάρχουν κλινικά ή προκλινικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την υποθετική χρησιμότητά τους ως θεραπευτικό στόχο. Αυτές οι αλλαγές δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για κλινικές αποφάσεις.

Αποθήκες δεδομένων και βιοπληροφορικά εργαλεία για την ερμηνεία των γονιδιωματικών παραλλαγών

Το ESCAT παρέχει ένα πλαίσιο και μια κοινή ορολογία για την εκχώρηση τρεχόντων και μελλοντικών θεραπευτικών στόχων σε επίπεδα που αντικατοπτρίζουν την κλινική χρησιμότητά τους για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με κατάλληλες στοχευμένες θεραπείες. Η κλίμακα χρησιμοποιεί τη δύναμη των αποδεικτικών στοιχείων από κλινικές μελέτες ως βάση για την εκχώρηση βαθμίδων σε έναν στόχο. Καθώς συσσωρεύονται στοιχεία, αναμένουμε ότι

ορισμένοι στόχοι θα μετακινηθούν από τη μία βαθμίδα στην άλλη. Η αξιολόγηση των τεχνικών πτυχών των διαφόρων πλατφορμών που χρησιμοποιούνται για το γονιδιωματικό προφίλ όγκων δεν αποτελεί το κύριο επίκεντρο αυτού του εγγράφου, αλλά αναγνωρίζουμε την κρίσιμη σημασία της αναλυτικής εγκυρότητας για κάθε δοκιμή που χρησιμοποιείται στην κλινική.

Η ανάπτυξη αναπαραγωγικών βιοπληροφορικών εργαλείων για την ερμηνεία του καρκίνου του γονιδιώματος είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας. Ο πρόσφατος πολλαπλασιασμός εργαλείων λογισμικού που λειτουργούν ως μοριακές αποφάσεις υπογραμμίζει την ανάγκη εξωτερικής επικύρωσης και κλινικής δοκιμής αυτών των νέων πόρων προτού τις εγκρίνει για κλινική χρήση.

Η πρόβλεψη της λειτουργικής συνάφειας των νέων ευρημάτων είναι μια συνεχής πρόκληση. Επιπλέον, καθώς αυξάνεται το εύρος της αλληλουχίας και το βάθος και καθώς η αλληλουχία γίνεται φθηνότερη και πιο συχνή κατά μήκος μέσω της πορείας της νόσου, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αντιμετωπίσει την ερμηνεία των υποκλωνικών οδηγιών συμβάντων εντός ή μεταξύ μεταστατικών ή πρωτοπαθών βλαβών. Η επικύρωση της πραγματικής κλινικής συνάφειας και της δυνατότητας δράσης τέτοιων γεγονότων θα αποδειχθεί πρόκληση.

Οι πολυπλεξικοί προσδιορισμοί προσδιορισμού αλληλουχίας έχουν αλλάξει δραματικά την υπόθεση «ενός φαρμάκου βιοδείκτη-ένα» σύμφωνα με το οποίο αναπτύχθηκαν στρατηγικές ιατρικής ακριβείας τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Στο παρελθόν, υπήρχε μόνο ένα περιορισμένο και προκαθορισμένο εύρος πιθανών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από μια μοριακή δοκιμή, ενώ τώρα, με τεχνολογίες αλληλουχίας επόμενης γενιάς, οι προηγούμενες μη αναφερόμενες παραλλαγές βρίσκονται συνήθως. Οι ρυθμιστικοί οργανισμοί γνωρίζουν τις πολυπλοκότητες της ερμηνείας των γονιδιωματικών δοκιμών και την ανάγκη για νέες προσεγγίσεις στη διαδικασία έγκρισης κανονιστικών ρυθμίσεων για προσδιορισμούς προσδιορισμού αλληλουχίας όγκων [40]. Μόνο πολύ λίγες από τις σωματικές

μεταλλάξεις που βρέθηκαν σε καρκινικά γονίδια (2% σε ~7000 όγκους μιας κοόρτης τύπου 28 καρκίνου) [41] είναι γνωστά ογκογόνα συμβάντα. Για ένα μικρό κλάσμα των άλλων, θα υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποδοχή τους ως μη κλινικά σχετικών συμβάντων, αλλά τα περισσότερα ευρήματα αντιπροσωπεύουν παραλλαγές που είναι λιγότερο μελετημένες ή ακόμη και μοναδικές για έναν ασθενή, για τις οποίες ο αντίκτυπος στην εξέλιξη του καρκίνου και πιθανές επιπτώσεις για η επιλογή θεραπείας είναι άγνωστη. Ο καθορισμός και η εφαρμογή των επιπέδων των αποδεικτικών στοιχείων που περιγράφονται παραπάνω πρέπει να συνοδεύεται από την ανάπτυξη και την επικύρωση εργαλείων που υποστηρίζουν την ερμηνεία των παραλλαγών που εντοπίζονται στον όγκο κάθε ασθενούς. Στο κλινικό περιβάλλον, αυτή η ερμηνεία επικεντρώνεται στον εντοπισμό προγνωστικών βιοδεικτών της απόκρισης στα φάρμακα.

Οι βάσεις δεδομένων που συλλέγουν και καταγράφουν γονιδιωματικές ανωμαλίες που εντοπίζονται στον καρκίνο του ανθρώπου είναι θεμελιώδεις για τη συγκέντρωση στοιχείων για τη βιολογική και κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων. Μερικά από τα πιο εμφανή παραδείγματα τέτοιων πόρων παρατίθενται στον Πίνακα 3. Αυτά τα εργαλεία θα επικεντρώνονταν κυρίως στον σχολιασμό επικυρωμένων ογκογονικών μεταλλάξεων και / ή στη συγκέντρωση στοιχείων για παραλλαγές άγνωστου αντικτύπου. Μια σημαντική προσπάθεια ξεκίνησε πρόσφατα από την Παγκόσμια Συμμαχία για Γονιδιωματική και Υγεία (www.ga4gh.org) για την παροχή προτύπων που επιτρέπουν στους χρήστες να υποβάλλουν ταυτόχρονα ερωτήματα σε πολλά από αυτά τα αποθετήρια δεδομένων. Τέλος, οι πόροι που συλλέγουν μεταβολές όγκων και τις κατηγοριοποιούν σύμφωνα με συσχετιστικά κλινικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα ως προγνωστικά για την έκβαση του ασθενούς ή / και προγνωστικά βιοδείκτες απόκρισης σε συγκεκριμένες θεραπείες είναι κρίσιμα. Ο ακριβής και εναρμονισμένος σχολιασμός των δεδομένων κλινικών αποτελεσμάτων σε αυτά τα αποθετήρια εξακολουθεί εν μέρει να μην ικανοποιηθεί. Πρωτοβουλίες όπως το AACR Project GENIE, που παρέχουν πρόσβαση σε γονιδιωματικά δεδομένα καρκίνου με σχολιασμό κλινικών

αποτελεσμάτων για δεκάδες χιλιάδες καρκινοπαθείς ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία σε πολλαπλά ιδρύματα παγκοσμίως, στοχεύουν στην επιτάχυνση της

μετάφρασης των ερευνητικών ευρημάτων σε κλινικό όφελος [42].

Table 3. Most relevant databases and public data resources for interrogating tumour genomics and clinical actionability data

Resource	Declared aim	Focus alterations (if applicable)	Interface	Annotation process	URL
Cancer Genome Interpreter (CGI)	The CGI is a web platform dedicated to the interpretation of variants identified in patient's tumours	Point mutations and structural variants	Browser, download, API Interactive reports are provided as a result of analysis of a patient's tumour	Semi-automated annotation and manual curation of literature. Oncologists' review of biomarkers. In house tools	cancergenomeinterpreter.org
cBioPortal	Resource collecting alterations observed across patients' tumours (probed at whole-exome, whole-genome or gene panel level)	Point mutations and structural variants	Browser, download, API	Automated annotation and analysis of tumour alterations data	www.cbioportal.org/
Catalog of somatic mutation in cancer (COSMIC)	Resource collecting alterations observed across patients' tumours (probed at whole-exome, whole-genome or gene panel level) and cancer cell lines	Point mutations and structural variants	Browser, download, API	Automated annotation and analysis of tumour alterations data	cancer.sanger.ac.uk/cosmic
Clinical Interpretation of Variants in Cancer (CIVIC)	Clinical relevance of variants in cancer	Point mutations and structural variants	Browser and API	Community-driven annotation and curation. Experts review	civcdb.org/
Database of Curated Mutations (DoCM)	Database of known, disease-causing mutations with direct links to source citations	Point mutations (SNVs and short indels)	Browser, download	Manual curation of literature	http://docm.info/
Jackson Laboratory	Database cataloguing cancer alterations and biomarkers	Point mutations and structural variants	Browser	Semi-automated annotation and manual curation of literature	ckbjax.org
MyCancerGenome	Database of validated driver alterations in a list of cancer genes and their influence on the response to a range of therapeutic agents, with links to clinical trials	Point mutations and structural variants	Browser	Manual curation of literature	www.mycancergenome.org
Precision medicine knowledgebase (PMKB)	Information (including clinical relevance) about cancer variants	Point mutations and structural variants	Browser	Community-driven annotation and curation. Review by cancer pathologists	pmkb.weill.cornell.edu/
OncokB	Information about the effects and treatment implications of specific cancer gene alterations	Point mutations and structural variants	Browser, download, API	Manually curated by a network of clinical fellows, research fellows, and faculty members at MSK from resources and literature	oncokb.org/
T-Quest	Open source platform to link molecular abnormalities to potential therapies	Point mutations and structural variants	Browser, download, API	Automated text search of clinicaltrials.gov database and public databases	http://tquest.us/

Συμπεράσματα

Το ESCAT στοχεύει στον καθορισμό κριτηρίων βάσει κλινικών τεκμηρίων για την ιεράρχηση των γενωμικών ανωμαλιών του καρκίνου ως δείκτες για την επιλογή ασθενών για στοχευμένες θεραπείες. Προσφέρουμε επίσης μια ορολογία που μπορεί να είναι ευρέως εφαρμόσιμη και βοηθά τους κλινικούς ιατρούς να ιεραρχήσουν θεραπευτικά τις

γενωμικές αλλοιώσεις που περιγράφονται σε μια αναφορά προφίλ όγκων. Η σαφής ορολογία σχετικά με την κλινική χρησιμότητα θα πρέπει να μειώσει την πιθανότητα εσφαλμένης ερμηνείας των αποτελεσμάτων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε χαμένες ευκαιρίες για αποτελεσματική θεραπεία ή υπερβολική ερμηνεία υποθετικών στόχων. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης με επίκεντρο τα οφέλη προσφέρει μια κοινή γλώσσα για

όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στην κλινική ανάπτυξη ναρκωτικών για τον καρκίνο. Η εφαρμογή του σε αλληλουχίες

αναφορών, καρκινικών όγκων και επιστημονικής επικοινωνίας,

REFERENCES

- Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing genome-driven oncology. *Cell* 2017; 168(4): 584–599. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Zehir A, Benayed R, Shah RH. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10, 000 patients. *Nat Med* 2017; 23(6): 703–713. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Tannock IF, Hickman JA. Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1289–1294. [PubMed] [Google Scholar]
- Marketing personalized cancer treatments requires careful language. *Nature* 2018; 558(7708): 5–6. [PubMed] [Google Scholar]
- Andre F, Mardis E, Salm M. et al. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2295–2303. [PubMed] [Google Scholar]
- Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P. et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med* 2014; 20(6): 682–688. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Meric-Bernstam F, Johnson A, Holla V. et al. A decision support framework for genomically informed investigational cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(7). pii: djv098. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Chakravarty D, Gao J, Phillips SM. et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017(1): 1. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19(1): 4–23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672. [PubMed] [Google Scholar]
- Romond EH, Perez EA, Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673–1684. [PubMed] [Google Scholar]
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792. [PubMed] [Google Scholar]
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–2139. [PubMed] [Google Scholar]
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. [PubMed] [Google Scholar]
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J. et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2340–2366. [PubMed] [Google Scholar]
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389(10072): 917–929. [PubMed] [Google Scholar]
- Shaw AT, Kim TM, Crino L. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874–886. [PubMed] [Google Scholar]

18. Solomon BJ, Mok T, Kim DW. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167–2177. [PubMed] [Google Scholar]
19. Lim SM, Kim HR, Lee JS. et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2613–2618. [PubMed] [Google Scholar]
20. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Le DT, Uram JN, Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. De Bono J, De Giorgi U, Nava Rodrigues D. et al. Randomized phase II study of Akt blockade with or without ipatasertib in abiraterone-treated patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. *Clin Cancer Res* 2018. Jul 23 [Epub ahead of print], doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0981. [PubMed] [Google Scholar]
24. Banerji U, Dean EJ, Perez-Fidalgo JA. et al. A phase I open-label study to identify a dosing regimen of the Pan-AKT inhibitor AZD5363 for evaluation in solid tumors and in PIK3CA-mutated breast and gynecologic cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(9): 2050–2059. [PubMed] [Google Scholar]
25. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA. et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol* 2017; 35(20): 2251–2259. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Chapman PB, Hauschild A, Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 726–736. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
28. Farmer H, McCabe N, Lord CJ. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035): 917–921. [PubMed] [Google Scholar]
29. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD. et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913–917. [PubMed] [Google Scholar]
30. Fong PC, Boss DS, Yap TA. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 123–134. [PubMed] [Google Scholar]
31. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154–2164. [PubMed] [Google Scholar]
32. Ledermann J, Harter P, Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852–861. [PubMed] [Google Scholar]
33. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 162(2): 454. [PubMed] [Google Scholar]
34. Mateo J, Carreira S, Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1697–1708. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND. et al. Real-time genomic characterization of advanced pancreatic cancer to enable precision medicine. *Cancer Discov* 2018; 8(1): 14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L. et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(6): 620–629. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

37. Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y. et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17(10): 1247–1254. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F.. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(5): 273–291. [PubMed] [Google Scholar]
39. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P. et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science* 2017; 355(6331): 1324–1330. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Evans BJ, Burke W, Jarvik GP.. The FDA and genomic tests—getting regulation right. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2258–2264. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. Tamborero D, Rubio-Perez C, Deu-Pons J. et al. Cancer genome interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. *Genome Med* 2018; 10(1): 25. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Consortium APG. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an International Consortium. *Cancer Discov* 2017; 7(8): 818–831. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Συστάσεις για τη χρήση αλληλουχίας επόμενης γενιάς (ngs) για ασθενείς με μεταστατικούς καρκίνους: μια έκθεση από την ομάδα εργασίας ESMO precision medicine

Π. Γκινόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

P. Ginopoulos

Pathologist - Oncologist

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) επιτρέπει τον προσδιορισμό αλληλουχίας μεγάλου αριθμού νουκλεοτιδίων σε σύντομο χρονικό διάστημα με προσιτό κόστος. Ενώ αυτή η τεχνολογία έχει εφαρμοστεί ευρέως, δεν υπάρχουν συστάσεις από επιστημονικές εταιρείες σχετικά με τη χρήση της στην ογκολογική πρακτική. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) προτείνει τρία επίπεδα συστάσεων για τη χρήση του NGS. Με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, η ESMO συνιστά τη συνήθη χρήση του NGS σε δείγματα όγκων σε προχωρημένους μη πλακώδεις μη μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα (NSCLC), καρκίνους προστάτη, καρκίνο των ωοθηκών και χολαγγειοκαρκίνωμα. Σε αυτούς τους όγκους, μεγάλα πάνελ πολλαπλών γενεών θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εάν προσθέσουν αποδεκτό επιπλέον κόστος σε σύγκριση με τα μικρά πάνελ. Στους καρκίνους του παχέος εντέρου, το NGS θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική λύση για την PCR. Επιπλέον, με βάση τη δοκιμή KN158 και λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ενδομητρίου και μικρών κυττάρων θα πρέπει να έχουν ευρεία πρόσβαση στα αντισώματα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (αντι-PD1), συνιστάται να δοκιμάζεται το μεταλλακτικό φορτίο όγκου (TMB) σε καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, , καλοί και μέτρια διαφοροποιημένοι νευροενδοκρινικοί όγκοι, καρκίνοι σιελογόνων, καρκίνοι του θυρεοειδούς και αιμορραγικοί καρκίνοι, ως προβλεπόμενη απόκριση TMB στο pembrolizumab σε αυτούς τους καρκίνους. Εκτός από τις ενδείξεις των πολυγονιδιακών πάνελ και λαμβάνοντας υπόψη ότι η χρήση μεγάλων ομάδων γονιδίων θα μπορούσε να οδηγήσει σε λίγες από κλινικά σημαντικούς

ABSTRACT

Next-generation sequencing (NGS) allows sequencing of a high number of nucleotides in a short time frame at an affordable cost. While this technology has been widely implemented, there are no recommendations from scientific societies about its use in oncology practice. The European Society for Medical Oncology (ESMO) is proposing three levels of recommendations for the use of NGS. Based on the current evidence, ESMO recommends routine use of NGS on tumour samples in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC), prostate cancers, ovarian cancers and cholangiocarcinoma. In these tumours, large multigene panels could be used if they add acceptable extra cost compared with small panels. In colon cancers, NGS could be an alternative to PCR. In addition, based on the KN158 trial and considering that patients with endometrial and small-cell lung cancers should have broad access to anti-programmed cell death 1 (anti-PD1) antibodies, it is recommended to test tumour mutational burden (TMB) in cervical cancers, well- and moderately-differentiated neuroendocrine tumours, salivary cancers, thyroid cancers and vulvar cancers, as TMB-high predicted response to pembrolizumab in these cancers. Outside the indications of multigene panels, and considering that the use of large panels of genes could lead to few clinically meaningful responders, ESMO acknowledges that a patient and a doctor could decide together to order a large panel of genes, pending no extra cost for the public health care system and if the patient is informed about the low likelihood of benefit. ESMO recommends that the use of off-label drugs matched to genomics is done only if an access programme

ανταποκριτές, η ESMO αναγνωρίζει ότι ένας ασθενής και ένας γιατρός θα μπορούσαν να αποφασίσουν μαζί να παραγγείλουν μια μεγάλη ομάδα γονιδίων, εν αναμονή χωρίς επιπλέον κόστος για το δημόσιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και εάν ο ασθενής ενημερωθεί σχετικά με τη χαμηλή πιθανότητα παροχής. Η ESMO προτείνει τη χρήση φαρμάκων εκτός ετικέτας που αντιστοιχούν στη γονιδιωματική μόνο εάν ένα πρόγραμμα πρόσβασης και έχει αναπτυχθεί διαδικασία λήψης αποφάσεων σε εθνικό ή περιφερειακό επίπεδο. Τέλος, η ESMO συνιστά στα κέντρα κλινικής έρευνας να αναπτύξουν αλληλουχίες πολλαπλών γονιδίων ως εργαλείο για τον έλεγχο ασθενών που είναι επιλέξιμοι για κλινικές δοκιμές και για την επιτάχυνση της ανάπτυξης φαρμάκων, και να συλλέγουν μελλοντικά τα δεδομένα που θα μπορούσαν να ενημερώσουν περαιτέρω πώς να βελτιστοποιηθεί η χρήση αυτής της τεχνολογίας.

Λέξεις κλειδιά: αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS), γονιδιωματικές αλλοιώσεις, μεταστατικοί καρκίνοι.

and a procedure of decision has been developed at the national or regional level. Finally, ESMO recommends that clinical research centres develop multigene sequencing as a tool to screen patients eligible for clinical trials and to accelerate drug development, and prospectively capture the data that could further inform how to optimise the use of this technology.

Key words: next-generation sequencing (NGS), genomic alterations, metastatic cancers.

Εισαγωγή

Η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) επιτρέπει την αλληλούχιση μεγάλου αριθμού νουκλεοτιδίων σε σύντομο χρονικό διάστημα και με προσιτό κόστος ανά ασθενή.^{1, 2, 3} Σε αυτό το έγγραφο, θα συζητήσουμε την κλινική χρησιμότητα της χρήσης του NGS ως τεχνολογίας και του τρόπου με τον οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται αυτή η τεχνολογία (μικρές έναντι μεγάλων πάνελ) σε συχνές ασθένειες. Οι συστάσεις θα γίνουν σε τρία επίπεδα: από την άποψη της δημόσιας υγείας, από την οπτική των ακαδημαϊκών κλινικών ερευνητικών κέντρων και από το επίπεδο κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Το NGS έχει μετακομίσει πρόσφατα στις κλινικές με σκοπό τον προσδιορισμό αλληλουχιών μακροχρόνιων και πολύπλοκων γονιδίων ή / και πολλαπλών γονιδίων ανά δείγμα όγκου, προκειμένου να εντοπίσει τις μεταβολές των οδηγών ή / και των στόχων. Οι πρωτοποριακές μελέτες έχουν δείξει ότι το NGS παρουσιάζει μια καλή αναλυτική εγκυρότητα για τον εντοπισμό κλωνικά κυρίαρχων αλλαγών.⁴ Με βάση αυτήν την παρατήρηση, αρκετές εταιρείες και ακαδημαϊκά κέντρα έχουν εφαρμόσει προσδιορισμούς NGS για να καθοδηγήσουν τις αποφάσεις θεραπείας. Ενώ αυτή η τεχνολογία έχει εφαρμοστεί ευρέως, δεν υπάρχουν συστάσεις από επιστημονικές εταιρείες για τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική. Αρκετές προοπτικές δοκιμές έχουν αναφέρει αποτελέσματα που σχετίζονται με τη χρήση αλληλουχίας πολλαπλών γονιδίων. Στη δοκιμή SHIVA, η χρήση αλληλουχίας πολλαπλών γονιδίων δεν βελτίωσε την έκβαση σε ασθενείς με μεταστατικούς καρκίνους σκληρούς για θεραπεία σε σύγκριση με τις ασυναγώνιστες θεραπείες.⁵ Στη δοκιμή MOSCATO ενός βραχίονα, η χρήση συστοιχιών αλληλουχίας πολλαπλών γονιδίων και συγκριτικής γονιδιωματικής υβριδισμού (CGH) συσχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) στο 30% των ασθενών και ένα ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) 11%.⁶ Αρκετές άλλες μελέτες ανέφεραν με συνέπεια ότι οι ORR κυμαίνονταν μεταξύ 10% και 30% σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εμφάνισαν δραστικές αλλαγές.^{7, 8, 9, 10} Ένα

από τα σημαντικότερα ζητήματα με τις περισσότερες από τις προοπτικές δοκιμές που ελέγχουν την αλληλουχία πολλαπλών γονιδίων είναι ο αποκλεισμός ασθενών των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν μια γονιδιωματική μεταβολή που ταιριάζει με ένα εγκεκριμένο φάρμακο. Εκτός από τις μεγάλες προοπτικές δοκιμές, αρκετές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ότι παρουσιάζουν μια ευρύτερη ευαισθησία σε ένα φάρμακο που χορηγείται με βάση μια απρόβλεπτη, μη επαναλαμβανόμενη, σωματική γονιδιωματική μεταβολή.^{11,12} Στο παρόν άρθρο, παρουσιάζουμε τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) σχετικά με το εάν και πώς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί το πολυγονίδιο του όγκου NGS για τον προσδιορισμό των μεταστατικών καρκίνων.

Μέθοδος

Η ομάδα εργασίας ESMO Precision Medicine δημιούργησε μια ομάδα εμπειρογνομόνων στον τομέα της κλινικής γονιδιωματικής του καρκίνου προκειμένου να αντιμετωπίσει τα ακόλουθα ερωτήματα:

Πρέπει το NGS να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική;

Εάν ναι, πρέπει να χρησιμοποιούνται μεγάλα πάνελ γονιδίων;

Αυτές οι ερωτήσεις πρέπει να αντιμετωπιστούν από την προοπτική της δημόσιας υγείας, των ακαδημαϊκών κλινικών ερευνητικών κέντρων και από την προοπτική των μεμονωμένων ασθενών.

Για την αντιμετώπιση αυτών των ερωτήσεων, η ομάδα ανέπτυξε τη μέθοδο που συνοψίζεται στο Σχήμα 1. Η γενική στρατηγική ήταν να προσδιοριστεί εάν το NGS μπορεί να αντικαταστήσει πολύπλοκες ή πολλαπλές δοκιμές. Πρώτον, όλες οι επαναλαμβανόμενες γονιδιωματικές μεταβολές εντοπίστηκαν στους οκτώ καρκίνους που σχετίζονται με τον υψηλότερο αριθμό θανάτων στον κόσμο.¹³ Η κλίμακα ESMO για την Κλινική Δραστηριότητα μοριακών Στόχων (ESCAT) προσδιορίστηκε στη συνέχεια για κάθε αλλαγή. Το ESCAT είναι ένα πλαίσιο που κατατάσσει την αντιστοιχία μεταξύ ναρκωτικών και γονιδιωματικών αλλοιώσεων, ανάλογα με τη δυνατότητα δράσης τους.¹⁴ Επίπεδο ESCAT I σημαίνει ότι η αντιστοιχία μιας αλλαγής και ενός

φαρμάκου έχει επικυρωθεί σε κλινικές δοκιμές και θα πρέπει να οδηγεί στην απόφαση θεραπείας στην καθημερινή πρακτική. Το επίπεδο ESCAT II σημαίνει ότι ένα φάρμακο που ταιριάζει με την αλλοίωση έχει συσχετιστεί με αποκρίσεις στη φάση I / II ή σε αναδρομικές αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών. Το επίπεδο III του ESCAT περιλαμβάνει μεταβολές που έχουν επικυρωθεί σε άλλο καρκίνο, αλλά όχι στην ασθένεια προς θεραπεία. Το επίπεδο ESCAT IV περιλαμβάνει υποθετικά στοχοθετημένες αλλαγές που βασίζονται σε προκλινικά δεδομένα. Η κατάταξη ESCAT δημιουργήθηκε για κάθε αλλαγή από ιατρικούς ογκολόγους με εμπειρία στη γονιδιωματική, στη συνέχεια επικυρώθηκε από δύο εξωτερικούς εμπειρογνώμονες και από την Ομάδα Εργασίας. Από την κατάταξη ESCAT και τον επιπολασμό των μεταβολών για κάθε τύπο όγκου, υπολογίσαμε τον αριθμό των ασθενών που θα εξεταστούν με NGS, για τον

προσδιορισμό ενός ασθενούς που μπορεί να συνδυαστεί με ένα αποτελεσματικό φάρμακο στην καθημερινή πρακτική (επίπεδο ESCAT I). Το κύριο έγγραφο αναφέρει αυτούς τους αριθμούς με την υπόθεση ότι το NGS έχει τέλεια αναλυτική εγκυρότητα, ενώ οι Συμπληρωματικοί Πίνακες, διατίθενται στο <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>, αναφέρετε αυτούς τους αριθμούς λαμβάνοντας υπόθεση 99% και 95% ευαισθησία / ειδικότητα.15Υποθέτουμε ότι δεν υπάρχει αποδεδειγμένος αντίκτυπος από την άποψη της δημόσιας υγείας για την ανίχνευση αλλαγών σε επίπεδο II-IV. Τέλος, εκτός από την κατάταξη του ESCAT, η ομάδα ενσωμάτωσε τα αποτελέσματα της μελέτης KN15816στις συστάσεις. Η μελέτη KN158 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του απλού παράγοντα remtrobrolizumab σύμφωνα με το μεταλλακτικό φορτίο όγκου (TMB) σε 10 διαφορετικές ασθένειες.

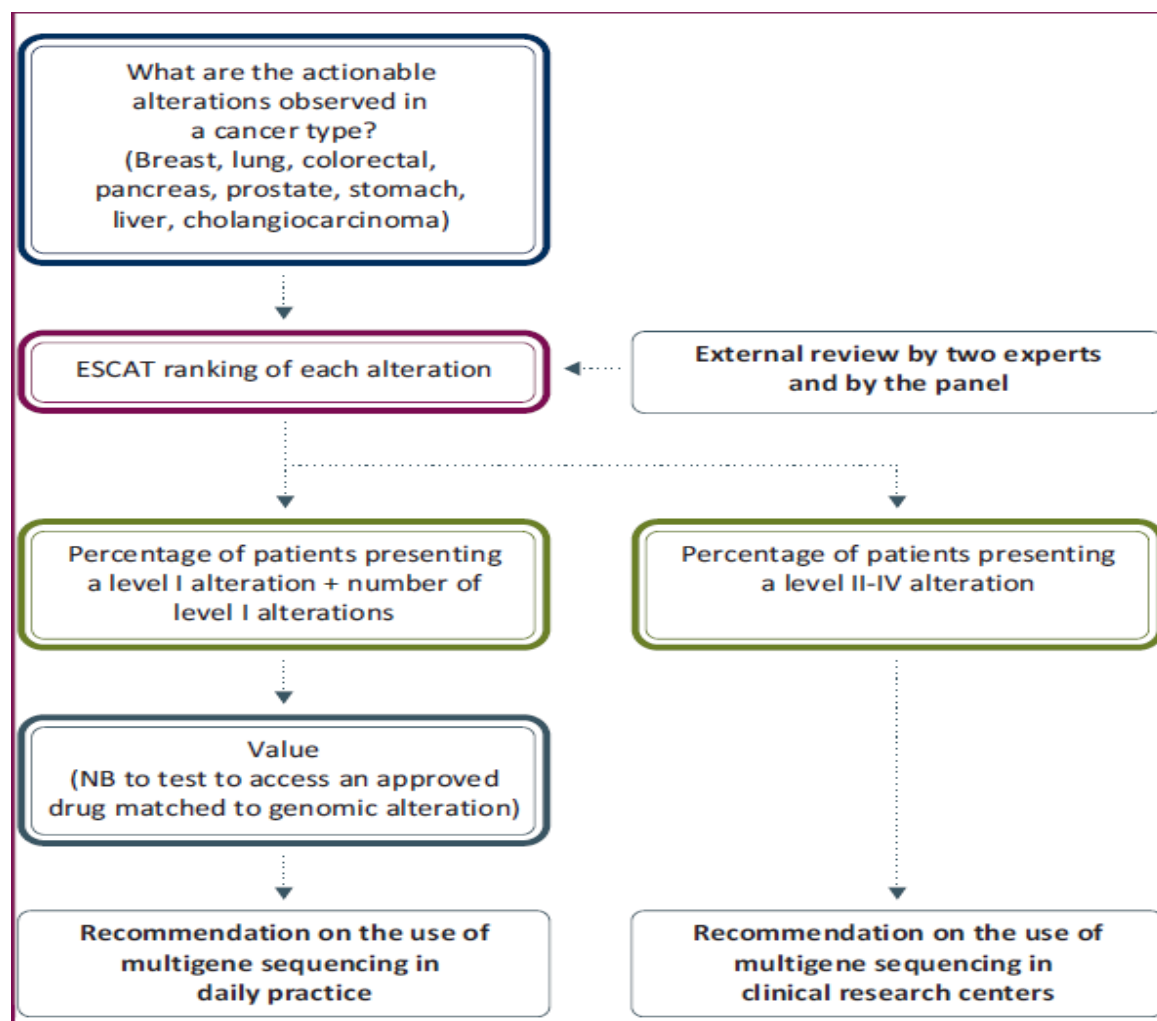


Figure 1. Method to develop recommendation about NGS in daily practice. ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

Πολυγενής αλληλουχία: προϋποθέσεις από την τεχνική πλευρά

In vitro διαγνωστικά τεστ, όπως οι δοκιμές NGS, μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες. Από τη μία πλευρά, υπάρχουν κατασκευασμένα προϊόντα (αντιδραστήρια, όργανα, κιτ) που έχουν εκκαθαριστεί ή εγκριθεί από τις αντίστοιχες αρχές [π.χ. Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)] και πωλούνται σε κλινικά εργαστήρια για μετέπειτα χρήση. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου δεν ικανοποιούνται αναλυτικές ή κλινικές ανάγκες, όχι συχνά λόγω της έλλειψης εγκεκριμένων και εμπορικά διαθέσιμων δοκιμασιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι εργαστηριακές δοκιμές (LDTs) σχεδιάζονται και αναπτύσσονται για κλινική λήψη αποφάσεων σε ένα μόνο κλινικό, συχνά ακαδημαϊκό, εργαστήριο. Στο δυναμικό και ταχέως κινούμενο πεδίο της ιατρικής ακριβείας του καρκίνου και της μοριακής παθολογίας, τα LDT παίζουν κεντρικό ρόλο καθώς συχνά οδηγούν στη διαγνωστική καινοτομία σε περιόδους που δεν υπάρχουν εγκεκριμένες επιλογές. Ανεξάρτητα από το in vitro διαγνωστική κατηγορία που χρησιμοποιείται σε ένα κλινικό εργαστήριο, ένα περιβάλλον που διαρκώς διαβεβαιώνει και παρακολουθεί την ποιότητα και την απόδοση του προσδιορισμού είναι κρίσιμο, καθώς η ανεπαρκής επικύρωση και η χρήση δοκιμασιών θα μπορούσε να θέσει τους ασθενείς σε κίνδυνο. Ενώ η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των δοκιμών και των συστημάτων διασφάλιση ποιότητας διέπονται από συγκεκριμένη χώρα νομοθεσία και διαφορετικά ρυθμιστικά μοντέλα, τεχνικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένων των τρόπων προσδιορισμού αλληλουχίας, βάθους αλληλουχίας, κλάσματος των ενδείξεων επί στόχου, ποιότητας ευθυγράμμισης, ποιότητας ανάγνωσης, ποσοστών σφάλματος, τύπων πηγών DNA [ctDNA, κατεψυγμένης, σταθερής φορμαλίνης-ενσωματωμένης παραφίνης (FFPE)], η ελάχιστη περιεκτικότητα σε κύτταρα όγκου είναι απαραίτητη και συνδυάζεται υπό την ομπρέλα «αναλυτικής εγκυρότητας». Μόλις διαπιστωθεί η αναλυτική εγκυρότητα και η ανθεκτικότητα της ανάλυσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική εγκυρότητα και η κλινική χρησιμότητά

του. Επαγγελματικές ομάδες έχουν προσπαθήσει να παρέχουν οδηγίες για την τυποποίηση των παραμέτρων της αλληλουχίας, της ανάλυσης δεδομένων και της ερμηνείας των ευρημάτων, και παρατίθενται στο Πίνακα 1.

Στην πραγματικότητα, ένα πλαίσιο που περιλαμβάνει τυποποιημένα πρωτόκολλα επικύρωσης και αντικατοπτρίζει τις έννοιες της (i) αναλυτικής εγκυρότητας (δηλ. Την ικανότητα ενός τεστ να μετρά με ακρίβεια τον αναλυτή ενδιαφέροντος όπως καθορίζεται π.χ. από τις παραμέτρους: ακρίβεια, ακρίβεια, ευαισθησία, ειδικότητα, θετικό και αρνητικές προγνωστικές τιμές), (ii) κλινική εγκυρότητα (δηλ. η ακρίβεια με την οποία μια γενετική δοκιμή προσδιορίζει μια συγκεκριμένη κλινική κατάσταση σε σχέση με μια διαγνωστική, προγνωστική ή προγνωστική κατηγορία) και (iii) την κλινική χρησιμότητα (δηλαδή εάν η δοκιμή και οποιαδήποτε μεταγενέστερη οι παρεμβάσεις οδηγούν σε βελτιωμένο αποτέλεσμα στην υγεία μεταξύ ατόμων με θετικό αποτέλεσμα δοκιμών και οι κίνδυνοι που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της διεξαγωγής της δοκιμής) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να εφαρμόζονται καθολικά. Η ESMO συνιστά οι γονιδιωματικές αναφορές να περιλαμβάνουν την κατάταξη των γονιδιωματικών αλλαγών είτε από την ESCAT είτε από την OncoKb.¹⁷

Συστάσεις

Γενικό πλαίσιο

Οι συστάσεις για το NGS (συνοψίζονται στον Πίνακα 2) γίνονται σε τρία επίπεδα.

1. Οι συστάσεις για καθημερινή πρακτική (επίπεδο ESCAT I) αποσκοπούν στο να αντικατοπτρίζουν τον αντίκτυπο της χρήσης του όγκου πολυγονιδίων NGS στη δημόσια υγεία.
2. Οι συστάσεις για κέντρα κλινικής έρευνας στοχεύουν στον προσδιορισμό του κατά πόσον η εκτέλεση αλληλουχίας πολλαπλών γενεών θα μπορούσε να αυξήσει την πρόσβαση στην καινοτομία, να επιταχύνει την ανάπτυξη ναρκωτικών και, ως εκ τούτου, θα μπορούσε να είναι αποστολή κέντρων κλινικής έρευνας.
3. Συστάσεις με επίκεντρο τον ασθενή.

Table 1. Recommendations and guidelines for the standardisation of multigene sequencing	
Society guidelines	Author/journal
Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists	Roy S, et al. <i>J Mol Diagn.</i> 2018. ¹³⁶
Canadian College of Medical Geneticists	Hume S, et al. <i>J Med Genet.</i> 2019. ¹³⁷
College of American Pathologists	www.cap.org 2020. ¹³⁸ Szymanski J, et al. <i>J Pathol Inform.</i> 2018. ¹³⁹
	Burke W, et al. <i>Curr Protoc Hum Genet.</i> 2014. ¹⁴⁰
US FDA	Kaul K, et al. <i>J Mol Diag.</i> 2001. ¹⁴¹
IQN Path	Deans Z, et al. <i>Virchows Arch.</i> 2017. ¹⁴² Matthijs G, et al. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2015. ¹⁴³
A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists	Jennings L, et al. <i>J Mol Diagn.</i> 2017. ¹⁴⁴
College of American Pathologists	Aziz N, et al. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 2015. ¹⁴⁵

FDA, Food and Drug Administration; IQN Path, International Quality Network for Pathology.

Στοιχεία οικονομικής υγείας

Από την πλευρά των πληρωτών, τα αποδεικτικά στοιχεία της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της χρήσης αλληλουχίας πολλαπλών γενεών στην καθημερινή πρακτική είναι αδύναμα.^{18, 19, 20, 21} Εντοπίσαμε δύο οικονομικές μελέτες σε καρκίνο του πνεύμονα χωρίς μικρά κύτταρα (NSCLC). Το πρώτο συγκρίνει την

απόδοση των στοχευμένων πάνελ NGS με τις παραδοσιακές δοκιμασίες σε έναν επικρατέστερο πληθυσμό με EGFR.²² Ο δεύτερος έχει μελετήσει τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της αλληλουχίας πολλαπλών γεννητικών πλαϊσίων σε σύγκριση με τη δοκιμή ενός δείκτη.²³ Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η αλληλουχία πολλαπλών γονιδίων στο NSCLC είναι μέτρια οικονομική. Επιπλέον, η εφαρμογή αλληλουχίας πολλαπλών γενεών στην καθημερινή πρακτική απαιτεί επενδύσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη, ειδικά όσον αφορά τη ροή εργασιών αλληλουχίας και βιοπληροφορικής, προκειμένου να παραχθούν αποτελέσματα στους κλινικούς ιατρούς εγκαίρως.²⁴ Τέλος, από τη σκοπιά της δημόσιας υγείας, πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι τα αποτελέσματα των ομάδων NGS θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σύσταση ακριβών φαρμάκων εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων.²⁵ Υπάρχει ανάγκη ρύθμισης του όγκου των διαδικασιών NGS σε εθνικό επίπεδο.

Table 2. Summary recommendations

Tumour types	General recommendations for daily practice	Recommendation for clinical research centres	Special considerations for patients
Lung adenocarcinoma	Tumour multigene NGS to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included*) and if they report accurate ranking of alterations. NGS can either be done on RNA or DNA, if it includes level I fusions in the panel.	It is highly recommended that clinical research centres perform multigene sequencing in the context of molecular screening programmes in order to increase access to innovative drugs and to speed up clinical research. This is particularly relevant in breast, pancreatic and hepatocellular cancers where level II–IV alterations are numerous.	Using large panels of genes could lead to few clinically meaningful responders, not detected by small panels or standard testings. In this context and outside the diseases where large panels of genes are recommended, ESMO acknowledges that a patient and a doctor could decide together to order a large panel of genes, pending no extra cost for the public health care system, and if the patient is informed about the low likelihood of benefit.
Squamous cell lung cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Breast cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Colon cancers	Multigene tumour NGS can be an alternative option to PCR if it does not result in additional cost.		
Prostate cancers	Multigene tumour NGS to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy and if they report accurate ranking of alterations.		
Gastric cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Pancreatic cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Hepatocellular carcinoma	No current indication for tumour multigene NGS		
Cholangiocarcinoma	Multigene tumour NGS could be recommended to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included*) and if they report accurate ranking of alterations. RNA-based NGS can be used.		
Others	Tumour multigene NGS can be used in ovarian cancers to determine somatic <i>BRCA1/2</i> mutations. In this latter case, larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included*) and if they report accurate ranking of alterations. Large panel NGS can be used in carcinoma of unknown primary. It is recommended to determine TMB in cervical cancer, salivary cancer, thyroid cancers, well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumours, vulvar cancer, pending drug access (and in TMB-high endometrial and SCL cancers if anti-PD1 antibody is not available otherwise).		

anti-PD1, anti-programmed cell death 1; DRUP, drug rediscovery protocol; ESMO, European Society for Medical Oncology; NGS, next-generation sequencing; SCL, small-cell lung cancer; TMB, tumour mutational burden.

* ESMO recommends using off-label drugs matched to genomics only if an access programme and a procedure of decision have been developed at the national or regional level, as illustrated by the DRUP programme.

Γονιδιωματικές μεταβολές σε προηγμένα NON-SQUAMOUS NSCLC ταξινομημένα σύμφωνα με το ESCAT

Οι μεταλλάξεις EGFR αντιπροσωπεύουν τις πρώτες μεταβολές του προγράμματος οδήγησης που εντοπίστηκαν σε προηγμένο μη πλακώδες NSCLC.26Οι περισσότερες από αυτές είναι διαγραφές ενεργοποίησης εντός πλαισίου στο εξόνιο 19 και μεταλλάξεις ενεργοποίησης σημείου σημείου στο εξόνιο 21 (L858R), ακολουθούμενες από αποκτημένες ανθεκτικές μεταλλάξεις στο εξόνιο 20 (T790M) Αρκετές τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης III έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της κινάσης τυροσίνης EGFR (TKIs) βελτιώνουν την έκβαση σε ασθενείς με NSCLC που μεταλλάσσεται με EGFR .27, 28, 29,

30Με βάση αυτά τα δεδομένα, αυτές οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις EGFR φτάνουν στο υψηλότερο επίπεδο στο ESCAT. Οι σημειακές μεταλλάξεις ή οι επαναλήψεις στα εξόνια 18-21 (G719X στο εξόνιο 18, L861Q στο εξόνιο 21, S768I στο εξόνιο 20) είναι ασυνήθιστες μεταλλάξεις EGFR . Οι αποτελεσματικότητες του afatinib και του osimertinib αξιολογήθηκαν σε προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, αναφέροντας υψηλή ORR και βελτιώνοντας το PFS.31,32Επιπλέον, σε ασθενείς με παρεμβολές EGFR με εξόνιο 20 , το rozoitinib (ένα επιλεκτικό TKI) παρουσίασε περιορισμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, που αξιολογήθηκε επίσης σε προοπτικές μελέτες.33,34Ένας άλλος προγνωστικός βιοδείκτης που φτάνει

σε υψηλή θέση στο ESCAT είναι η σύντηξη ALK . Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές, οι αναστολές της αναπλαστικής κινάσης του λεμφώματος (ALK) επιβεβαίωσαν τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με NSCLC με αναδιάταξη ALK .35, 36, 37, 38, 39 Έχουν εντοπιστεί κάποιες άλλες αλλαγές όπως το MET exon 14 skipping, BRAF V600E μεταλλάξεις και ROS1 συγχωνεύσεις.40 Ένα σημαντικό ORR και ένα κλινικό ουσιαστικό όφελος έχουν αποδειχθεί σε μελέτες φάσης I / II σε ασθενείς με NSCLC με μεταλλάξεις METex14 που έλαβαν MEK TKI όπως crizotinib, capmatinib ή tepotinib, με μεταλλάξεις BRAF V600E που έλαβαν dabrafenib-vemurafenib και με συντήξεις ROS1 που έλαβαν θεραπεία crizotinib, ceritinib ή entrectinib.41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 Δεν αναπτύχθηκαν τυχαίες δοκιμές για αυτές τις παρεκκλίσεις. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το crizotinib έλαβε την Ανακάλυψη Ονομασίας από το FDA για METex14 -mutated NSCLC, το entrectinib για ROS1 -θετικό NSCLC από το FDA και το dabrafenib-vemurafenib εγκρίθηκε για το NSCLC με BRAF V600E μετάλλαξη τόσο από τον FDA όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Συντήξεις που περιλαμβάνουν γονίδια νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης κινάσης (NTRK1-3) εμφανίζονται με χαμηλό επιπολασμό σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Οι αναστολές της κινάσης του υποδοχέα

τροπιουμκίνης (TRK) (λαροτρεκτινίμη, εντρεκτινίμη) έχουν δείξει ανθεκτικές αποκρίσεις σε όγκους θετικούς στη σύντηξη NTRK, συμπεριλαμβανομένου του NSCLC,48, 49, 50 οδηγώντας σε εγκρίσεις αγνωστικών ναρκωτικών από τον EMA και το FDA. Επιπλέον, το LOXO-292 έδειξε αποτελεσματικότητα σε μελέτες φάσης I / II σε ασθενείς με θετικό σύντηξης RET NSCLC, λαμβάνοντας το FDA Breakthrough Designation.51 Αρκετοί άλλοι οδηγοί με θεραπευτικό δυναμικό έχουν αναγνωρισθεί, συμπεριλαμβανομένων των ενισχύσεων MET, των μεταλλάξεων KRAS G12C (AMG510) και των μεταλλάξεων και των ενισχύσεων ERBB2 .52, 53, 54, 55, 56, 57 Αν και έχει προταθεί ότι το TMB-high (≥ 10 mut / Mb) θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός προγνωστικός βιοδείκτης για τους αναστολές του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (ICIs), αυτά τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ώριμα για να οδηγήσουν σε αποφάσεις στο NSCLC.58 Τέλος, ορισμένες αλλαγές που επικυρώθηκαν σε άλλους τύπους όγκων μπορούν να βρεθούν σε ασθενείς με NSCLC, αλλά δεν έχουν αναφερθεί ακόμη στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (Πίνακας 3A).59, 60, 61, 62, 63 Στον Πίνακα 3B, έχουμε περιγράψει τις κύριες μοριακές παραλλαγές που ταξινομούνται από το ESCAT σε προηγμένο πλακώδες NSCLC.

Table 3A. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
EGFR	Common mutations (<i>Del19, L858R</i>)	15% (50%–60% Asian)	IA	Midha A, et al. <i>Am J Cancer Res.</i> 2015 ²⁶
	Acquired <i>T790M</i> exon 20	60% of EGFR mutant NSCLC	IA	Mok T, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ²⁷
	Uncommon EGFR mutations (<i>G719X</i> in exon 18, <i>L861Q</i> in exon 21, <i>S768I</i> in exon 20)	10%	IB	Soria J-C, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ²⁸
	Exon 20 insertions	2%	IIB	Ramalingam S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ²⁹ Mok T, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 ³⁰ Yang J-C-H, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 ³¹ Cho J, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018 ³² Cardona A, et al. <i>Lung Cancer.</i> 2018 ³³ Heymach J, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018 ³⁴
ALK	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	5%	IA	Solomon B, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ³⁵
				Soria J-C, et al. <i>Lancet.</i> 2017 ³⁶
				Peters S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 ³⁷
				Zhou C, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 ³⁸ Camidge D, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ³⁹
MET	Mutations <i>ex 14 skipping</i>	3%	IB	Tong J, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2016 ⁴⁰
	Focal amplifications (acquired resistance on EGFR TKI in EGFR-mutant tumours)	3%	IIB	Drilon A, et al. <i>Nat Med.</i> 2020 ⁴¹ Camidge D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁵²
BRAF ^{V600E}	Mutations	2%	IB	Planchard D, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 ⁴² Planchard D, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 ⁴³ Planchard D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁴⁴
ROS1	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	1%–2%	IB	Shaw A, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2014 ⁴⁵ Shaw A, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 ⁴⁶ Drilon A, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁴⁷
NTRK	Fusions	0.23%–3%	IC	Drilon A, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ⁴⁸ Hong D, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁴⁹ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
RET	Fusions	1%–2%	IC	Drilon A, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2019 ⁵¹
KRAS ^{G12C}	Mutations	12%	IIB	Barlesi F, et al. <i>Lancet.</i> 2016 ⁵³ Fakih M, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 ⁵⁴
ERBB2	Hotspot mutations	2%–5%	IIB	Hyman D, et al. <i>Nature.</i> 2018 ⁵⁵
	Amplifications			Wang Y, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 ⁵⁶ Tsurutani J, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018 ⁵⁷
BRCA 1/2	Mutations	1.2%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017 ⁶³
PIK3CA	Hotspot mutations	1.2%–7%	IIIA	Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Nature.</i> 2014 ⁶⁰ Vansteenkiste J, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015 ⁶²
NRG1	Fusions	1.7%	IIB	Duruiseaux M, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 ⁵⁹

Table 3B. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced squamous NSCLC

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
NTRK	Fusions	0.23%–3%	IC	Drilon A, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ⁴⁸ Hong D, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁴⁹ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
PIK3CA	Hotspot mutations	16%	IIIA	Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Nature.</i> 2012 ⁶¹ Vansteenkiste J, et al. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015 ⁶²
BRCA 1/2	Mutations	1.2%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017 ⁶³

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

Γονιδιωματικές μεταβολές στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Οι ενισχύσεις ERBB2 είναι προβλέψιμες για το κλινικό όφελος των αντι-HER2 θεραπειών, οι οποίες αποφέρουν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) και του PFS,^{65, 66, 67, 68, 69} ενώ το neratinib (ένα μη αναστρέψιμο raph-HER TKI) έχει συσχετιστεί με αποκρίσεις σε ασθενείς με μεταλλάξεις ERBB2.⁵⁵ Μελέτες φάσης III ανέφεραν σημαντική βελτίωση του PFS με αναστολείς πολυμεράσης πολυ ADP ριβόζης (PARPi) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού BRCA1 / 2- μεταλλαγμένο (mBC).^{70,71} Προς το παρόν εκτιμάται ότι η αλληλουχία σωματικών πολυγονιδίων δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη δοκιμή μικροβίων για την κατάσταση BRCA1 / 2. Το Aiprelisib, ένας αναστολέας 3-κινάσης α-

εκλεκτικής φωσφατιδυλνσοιτόλης (PI3K), βελτιώνει το PFS σε ασθενείς με HR + / HER2- mBC που φιλοξενεί μεταλλάξεις hotspot PIK3CA και έχει εγκριθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών.⁷² Τα ναρκωτικά που στοχεύουν σπάνιες αλλοιώσεις που βρέθηκαν σε διαφορετικούς συμπαγείς όγκους, όπως οι συντήξεις με υψηλό βαθμό αστάθειας μικροδορυφόρου (MSI-H) και NTRK, έλαβαν εγκρίσεις μεταξύ των τύπων όγκων.^{50,73} Παρ'όλα αυτά, οι συντήξεις NTRK συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με εκκριτικό φαινότυπο και οι όγκοι με υψηλό MSI εμπλουτίζονται σε τριπλούς αρνητικούς καρκίνους του μαστού (TNBCs), όπου έχουν εγκριθεί αντισώματα αντι-PDL1. Οι μεταλλάξεις του ESR1 εμφανίζονται σε περίπου 20% των ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης και σχετίζονται με απόκριση σε εκλεκτικούς αποικοδομητές

υποδοχέων οιστρογόνων.74Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική. Άλλοι πολλά υποσχόμενοι στόχοι στο mBC είναι η μετάλλαξη της φωσφατάσης και του ομολόγου της τανσίνης (PTEN) ή των ομόζυγων διαγραφών (TNBCs) και των μεταλλάξεων AKT1 E17K , οι οποίες σε αναδρομικές και προοπτικές αναλύσεις, αντίστοιχα, έδειξαν ένα κλινικό όφελος και αυξημένη ανταπόκριση στους αναστολείς του AKT. Παρ 'όλα αυτά, δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα από δοκιμές αλλαγής πρακτικής ακόμα.75,76Επιπλέον, οι μεταλλάξεις NF1 αναγνωρίστηκαν ως μηχανισμός ενδοκρινικής αντοχής, αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμη στοχοθετημένη θεραπεία ακόμη σε αυτό το γονιδιωματικό τμήμα.77Τέλος, υπάρχουν κάποιες αλλαγές χωρίς σημαντική επίδραση στο mBC που επικυρώνονται σε άλλες κακοήθειες (Πίνακας 4).55,63,78

Table 4. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic breast cancer (mBC)				
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
ERBB2	Amplifications	15%–20%	IA	Slamon D, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2001 ⁶⁵ Swain S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015 ⁶⁶ Verma S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2012 ⁶⁷ Krop I, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 ⁶⁸ Murthy R, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁶⁹
	Hotspot mutations	4%	IIB	Hyman D, et al. <i>Nature.</i> 2018 ⁵⁵
PIK3CA	Hotspot mutations	30%–40%	IA	André F, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁷²
BRCA1/2	Germline mutations	4%	IA	Robson M, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 ⁷⁰ Litton J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ⁷¹
	Somatic mutations	3%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017 ⁶³
	MSI-H	1%	IC	Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁷³
NTRK	Fusions	1%	IC	Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
ESR1	Mutations (mechanism of resistance)	10%	IIA	Fribbens C, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 ⁷⁴
PTEN	Mutations	7%	IIA	Schmid P, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁷⁵
AKT1 ^{E17K}	Mutations	5%	IIB	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁷⁶
NF1	Mutations (resistance biomarker)	6%	Not applicable	Pearson A, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2020 ⁷⁷
MDM2	Amplifications	~1%	IIIA	Dembla V, et al. <i>Oncotarget.</i> 2018 ⁷⁸
ERBB3	Mutations	2%	IIB	Hyman D, et al. <i>Nature.</i> 2018 ⁵⁵

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high.

Γονιδιωματικές μεταβολές στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Συγκεντρωτικές τυχαιοποιημένες δοκιμές και μετα-ανάλυση υπογράμμισαν ότι οι μεταλλάξεις hotspot RAS (K-RAS και N-RAS) προβλέπουν αντίσταση στα μονοκλωνικά αντισώματα EGFR (mAbs) στη μεταστατική ρύθμιση.^{79, 80, 81} <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235> . Η προσθήκη του encorafenib (αναστολέας BRAF) στο cetuximab συσχετίστηκε με ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης σε μια πρόσφατη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς που παρουσίασαν μετάλλαξη BRAF V600E.⁸² Τροποποιήσεις σε πρωτεΐνες επισκευής αναντιστοιχίας (MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2) μπορούν να ταυτοποιηθούν με IHC και MSI-H με PCR για την ανίχνευση θραυσμάτων DNA μικρότερου μήκους. Η δοκιμή για MSI-H έχει μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον για τον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC) επειδή προβλέπει την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab και του nivolumab σε αυτήν τη ρύθμιση.^{83,84} Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι αναστολείς TRK έδειξαν υψηλή αποτελεσματικότητα σε πολυ-ιστολογικές δοκιμές σε όγκους θετικούς στη σύντηξη NTRK50,⁸⁵ και το mCRC με ενισχύσεις ERBB2 / υπερέκφραση (ανιχνεύθηκε με FISH ή IHC) παρουσίασαν σημαντικές αποκρίσεις με διπλή θεραπεία HER2 σε προοπτικές μελέτες.^{86,87} Στον Πίνακα 5 αναφέρουμε τις κύριες μεταβολές των οδηγών που ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έλλειψη κλινικών δεδομένων σε mCRC, αλλά με αντίκτυπο σε άλλους όγκους.^{76,88, 89, 90, 91, 92, 93, 94}

Table 5. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic colorectal cancer (mCRC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
<i>KRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutations (resistance biomarker)	44% 4%	Not applicable	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 ⁷⁹ Douillard J-Y, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2013 ⁸⁰ Sorich M, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2015 ⁸¹
<i>BRAF</i> ^{V600E}	Mutations	8.5%	IA	https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235 Kopetz S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁸²
	MSI-H	4%–5%	IA	Overman M, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 ⁸³ Le DT, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 ⁸⁴
<i>NTRK1</i>	Fusions	0.5%	IC	Demetri G, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 ⁸⁵ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁸⁶
<i>ERBB2</i>	Amplifications	2%	IIB	Meric-Bernstam F, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 ⁸⁶ Sartore-Bianchi A, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 ⁸⁷
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	17%	IIIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁸⁰
<i>ATM</i>	Mutations	5%	IIIA	Wang C, et al. <i>Transl Oncol.</i> 2017 ⁹² De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>MET</i>	Amplifications	1.7%	IIIA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641 ⁹⁴
<i>AKT1</i> ^{E17K}	Mutations	1%	IIIA	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁷⁶
	TMB-high in MSS	1%	IIIA	Fabrizio D, et al. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2018 ⁸⁹
<i>RET</i>	Fusions	0.3%	IIIA	Drilon A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹¹
<i>ALK</i>	Fusions	0.2%	IIIA	Yakirevich E, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2016 ⁸⁸

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable.

Γονιδωματικές μεταβολές στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Ο καρκίνος του προστάτη ανθεκτικός στον μεταστατικό ευνοχισμό (mCRPC) παρουσιάζει εκτροπές στα γονίδια επιδιόρθωσης DNA με υψηλή συχνότητα (20%–30%). Το PARPi βελτίωσε τα αποτελέσματα σε ασθενείς με διαφορετικές τροποποιήσεις γονιδίων επισκευής DNA σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης III. Ωστόσο, η διερευνητική ανάλυση ανά γονίδιο έδειξε ότι το μεγαλύτερο μέρος του οφέλους αποκτήθηκε σε ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις *BRCA1 / 2*.⁹³ Αυτό υποστηρίζεται από πολλαπλές δοκιμές φάσης II, όπου οι ασθενείς με αλλοιώσεις *BRCA1 / 2* πέτυχαν τα υψηλότερα ποσοστά απόκρισης. Τα δεδομένα σχετικά με τις μεταλλάξεις *PALB2*, *RAD50*, *RAD51* ή *BRIP1* είναι πολλά υποσχόμενα αλλά αραιά λόγω της χαμηλής συχνότητας αυτών των παρεκκλίσεων.^{93,95} Αλλά γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, όπως το *MLH1 / MSH2 / MSH6* οδηγούν σε

MSI-H όταν μεταλλάσσονται. Η θεραπεία με ICI έδειξε αποτελεσματικότητα σε μελέτες καλαθιών πολλαπλών ιστολογιών, αν και σε προχωρημένο καρκίνο του προστάτη έχουν δείξει ελάχιστη δραστηριότητα.^{73,96,97} Οι μεταβολές *PTEN* βρίσκονται πολύ συχνά στο mCRPC,⁹⁸ και οι αναστολείς *AKT* σε συνδυασμό με αβιρατερόνη έδειξαν αντικαρκινική δράση σε αναδρομική ανάλυση μιας τυχαίοποιημένης φάσης II δοκιμής.⁹⁹ Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα του IPATential 150, μια τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης III, η οποία αξιολόγησε το ipatasertib (αναστολέας *AKT*) με αβιρατερόνη και πρεδνιζόνη σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία, έδειξε βελτίωση του ακτινογραφικού PFS (συντεταγμένο τελικό σημείο) σε ασθενείς με απώλεια *PTEN* και mCRPC, αλλά όχι στο συνολικό πληθυσμό.¹⁰⁰ Ορισμένες μεταβολές κατατάσσονται στο επίπεδο I / II σε άλλες ασθένειες παρατηρούνται στον καρκίνο του προστάτη, αλλά δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί¹⁰¹ (βλ. Πίνακα 6).

Table 6. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced prostate cancer

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
<i>BRCA1 / 2</i>	Somatic mutations/deletions	9%	IA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
	MSI-H	1%	IC	Cortes-Ciriano I, et al. <i>Nat Commun.</i> 2017 ⁹⁶ Abida W, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹⁷ Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁹⁷
<i>PTEN</i>	Deletions/mutations	40%	IIA ^a	Abida W, et al. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 2019 ⁹⁸ De Bono J, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁹⁹ NCT03072238 ¹⁰⁰
<i>ATM</i>	Mutations/deletions	5%	IIA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>PALB2</i>	Mutations	1%	IIB	Mateo J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015 ⁹⁵ De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	3%	IIIA	Crumbaker M, et al. <i>Cancers.</i> 2017 ¹⁰¹
<i>AKT1</i> ^{E17K}	Mutations	1%	IIIA	Crumbaker M, et al. <i>Cancers.</i> 2017 ¹⁰¹

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; *PTEN*, phosphatase and tensin homologue.

^a A press release suggests that *AKT* inhibitors could work specifically in *PTEN*-mutant prostate cancers. *PTEN* could be upgraded to IA depending on the magnitude of benefit and peer review assessment of the report.

Γονιδωματικές μεταβολές στον μεταστατικό καρκίνο του στομάχου ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Οι ενισχύσεις ERBB2 παρατηρούνται σε περίπου 15% των καρκίνων του στομάχου.¹⁰² Σε αυτούς τους ασθενείς, το trastuzumab παρουσίασε σημαντική βελτίωση του λειτουργικού συστήματος σε τυχαίοποιημένες δοκιμές.¹⁰³ Σύμφωνα με δοκιμές καλαθιού, οι ασθενείς με όγκους θετικούς στη σύντηξη MSI-H και NTRK που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ICI και αναστολείς TRK αναμένεται να προσφέρουν όφελος.^{48,73} Κάποιες περιορισμένες αποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ενισχυμένο με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου EGFR και MET (mGC) που έλαβαν θεραπεία με cetuximab και crizotinib σε πιθανή ανάλυση.^{104,105} Αυτά τα ευρήματα απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, πολλές άλλες παρεκκλίσεις επιπέδου I / II άλλων τύπων καρκίνου παρατηρούνται στον καρκίνο του στομάχου, αλλά δεν επικυρώνονται σε αυτήν την τελευταία νόσο.^{46,55,63,90,106, 107, 108, 109, 110} Όλες αυτές οι αλλαγές περιγράφονται στον Πίνακα 7.

Table 7. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic gastric cancer (mGC)				
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
ERBB2	Amplifications	16%	IA	The Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Nature</i> . 2014 ¹⁰²
	Hotspot mutations	3%	IIIA	Bang Y-J, et al. <i>Lancet</i> . 2010 ¹⁰³ Hyman D, et al. <i>Nature</i> . 2018 ⁵⁵
	MSI-H	8%	IC	The Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Nature</i> . 2014 ¹⁰² Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 ⁹⁷
NTRK	Fusions	2%	IC	Drilon A, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2018 ⁴⁸
EGFR	Amplifications	6%	IIB	Maron S, et al. <i>Cancer Discov</i> . 2018 ¹⁰⁴
MET	Amplifications	3%	IIB	Lennerz J, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2011 ¹⁰⁵
	Mutations	1.3%	IIIA	Lee J, et al. <i>Oncotarget</i> . 2015 ¹⁰⁷
PIK3CA	Hotspot mutations	7%	IIIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 ⁹⁰
FGFR2	Amplifications	4%	IIIA	Van Cutsem E, et al. <i>Ann Oncol</i> . 2017 ¹⁰⁹
				Loriot Y, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2019 ¹¹⁰
ATM	Mutations	3%	IIIA	Bang Y-J, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2017 ¹⁰⁸
BRCA1/2	Mutations	1%–5%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2017 ⁶³
ROS1	Fusions	<1%	IIIA	Shaw A, et al. <i>Ann Oncol</i> . 2019 ⁴⁶
RET	Fusions	<1%	IIIA	Oxnard G, et al. <i>J Thorac Oncol</i> . 2018 ¹⁰⁶
ERBB3	Hotspot mutations	3%	IIB	Hyman D, et al. <i>Nature</i> . 2018 ⁵⁵

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high.

Γονιδιωματικές μεταβολές στο προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου που ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Οι ασθενείς με βλαστική γραμμή BRCA1 / 2 μεταλλαγμένο προηγμένο αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου (PDAC) παρουσίασαν ένα μακρύτερο PFS με συντήρηση olaparib.^{111,112} Σε προχωρημένο PDAC με σωματικές μεταλλάξεις BRCA1 / 2, έχει αναφερθεί αυξημένη ανταπόκριση με PARPi σε λίγους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική δοκιμή.¹¹³ Επομένως, το πάνελ θεώρησε ότι οι σωματικές αλλαγές BRCA1 / 2 δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί σε προηγμένο PDAC. Όπως αναφέραμε για άλλους όγκους, οι ασθενείς με MSI-H και NTRK θετικούς σε σύντηξη όγκους παρουσίασαν σημαντικό κλινικό όφελος με αντίστοιχες θεραπείες σε μελέτες πολλαπλών ιστολογιών.^{50,97,114,115} Αρκετές επιπρόσθετες αλλοιώσεις ταξινομούνται σε υψηλό επίπεδο σύμφωνα με το ESCAT σε άλλους όγκους, αλλά δεν έχουν ακόμη δείξει σημαντική επίδραση στον καρκίνο του παγκρέατος όπως οι μεταλλάξεις KRAS, PIK3CA, BRAF V600E, MDM2, ενισχύσεις ERBB2 και συντήξεις NRG1, ALK, RET, ROS1.^{55,91,116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125} Οι κύριοι οδηγοί του PDAC και η ταξινόμησή τους περιγράφονται στον Πίνακα 8.

Table 8. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
BRCA1/2	Germline mutations	1%–4%	IA	The Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Cancer Cell</i> . 2017 ¹¹¹ Golan T, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2019 ¹¹²
	Somatic mutations	3%	IIIB	Shroff R, et al. <i>JCO Precis Oncol</i> . 2018 ¹¹³
	MSI-H	1%–3%	IC	Pihlak R, et al. <i>Cancers</i> . 2018 ¹¹⁵ Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 ⁹⁷
NTRK	Fusions	<1%	IC	Cocco E, et al. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> . 2018 ¹¹⁴ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2020 ⁵⁰
KRAS	Mutations	90%	IIIA	Zeitouni D, et al. <i>Cancers</i> . 2016 ¹¹⁶
PIK3CA	Hotspot mutations	3%	IIIA	Heestand G, et al. <i>Oncotarget</i> . 2015 ¹¹⁷ Payne S, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 ¹¹⁸
BRAF ^{V600E}	Mutations	3%	IIIA	Hyman D, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2015 ¹¹⁹
MDM2	Amplifications	2%	IIIA	Azmi A, et al. <i>Eur J Cancer</i> . 2010 ¹²⁰
ERBB2	Amplifications/ mutations	1%–2%	IIIA	Waddell N, et al. <i>Nature</i> . 2015 ¹²¹ Harder J, et al. <i>Br J Cancer</i> . 2012 ¹²² Hyman D, et al. <i>Nature</i> . 2018 ⁵⁵
NRG1	Fusions	1%	IIIA	Jones M, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 ¹²³
ALK	Fusions	<1%	IIIA	Singhi A, et al. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2017 ¹²⁴
RET	Fusions	<1%	IIIA	Drilon A, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 ⁹¹
ROS1	Fusions	<1%	IIIA	Pishvaian M, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 ¹²⁵

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high.

Γονιδιωματικές μεταβολές σε προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Ενώ αξιολογούνται πολλές παρεκκλίσεις, πολύ λίγοι στόχοι επί του παρόντος επηρεάζουν τις κλινικές αποφάσεις.¹²⁶Όπως περιγράψαμε για την πλειονότητα των καρκίνων, λόγω του κλινικού τους οφέλους, η λαροτρεκτινίμη και οι ICI εγκρίθηκαν για ασθενείς με θετικούς σε σύντηξη NTRK και συμπαγείς όγκους MSI-H, αντίστοιχα, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές θεραπείες.^{48,97}Υπάρχουν επίσης άλλες μεταβολές με ισχυρό όφελος σε διαφορετικούς τύπους όγκων, όπως PIK3CA, μεταλλάξεις RAS και ενισχύσεις MET,^{72,127,128} και δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία σε αυτήν την ασθένεια (Πίνακας 9).

Table 9. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced hepatocellular carcinoma (HCC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
NTRK	Fusions	1%	IC	The Cancer Genome Atlas Research Network. <i>Cancer Cell</i> . 2017 ¹¹¹ Drilon A, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2018 ⁸⁸
	MSI-H	1%	IC	Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 ⁹⁷
PIK3CA	Hotspot mutations	4%	IIIA	André F, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2019 ⁷²
MET	Amplifications	2%–6%	IIIA	Rimassa L, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2018 ¹²⁷
RAS	Mutations	2%	IIIA	Lim H, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2018 ¹²⁸

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high.

Γονιδιωματικές μεταβολές στο προχωρημένο χολαγγειοκαρκίνωμα ταξινομούνται σύμφωνα με το ESCAT

Οι μεταλλάξεις IDH1 κατατάσσονται στο επίπεδο I στο ESCAT (IA).¹²⁹Επιπλέον, η πεμιγκατινίμη, ένας εκλεκτικός αναστολέας αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGFR) 1,2,3, οδήγησε σε 35% ORR σε ασθενείς με προχωρημένο FGFR2 θετικό σύντηξης χολαγγειοκαρκίνωμα (CC) σε μια προοπτική δοκιμή φάσης II,¹³⁰ να επιταχυνθεί η έγκριση από το FDA. Όπως αναφέραμε προηγουμένως, ασθενείς με MSI-H και NTRK θετικούς σε σύντηξη όγκους παρουσίασαν κλινικά σημαντικό όφελος με ICIs και TRK αναστολείς σε μελέτες καλαθίου.^{50,131}Τέλος, οι ταχέως επιταχυνόμενοι αναστολείς κινάσης πρωτεΐνης κινάσης ινοσάρκωμα / μιτογόνου συσχετίστηκαν με 42% OR σε ασθενείς με προχωρημένες μεταλλάξεις CC και BRAF V600E¹³²(Πίνακας 10). Στον Πίνακα 10 περιγράφονται επίσης ορισμένες μεταβολές με αποτελεσματικότητα σε άλλους όγκους, αλλά δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί σε αυτήν την ασθένεια.^{52,72,93,133}

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
IDH1	Mutations	20%	IA	Abou-Alfa G. K, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 ¹²⁹
FGFR2	Fusions	15%	IB	Vogel A, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 ¹³⁰
	MSI-H	2%	IC	Marabelle A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 ¹³¹
NTRK	Fusions	2%	IC	Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
BRAF ^{V600E}	Mutations	5%	IIB	Wainberg Z, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 ¹³²
ERBB2	Amplifications	10%	IIIA	Javle MM, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ¹³³
	Mutations	2%		
PIK3CA	Hotspot mutations	7%	IIIA	André F, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁷²
BRCA 1/2	Mutations	3%	IIIA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
MET	Amplifications	2%	IIIA	Camidge D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ²

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

Άλλοι τύποι όγκων

Ενώ η συστηματική κατάταξη των γονιδιωματικών αλλαγών έγινε αποκλειστικά για τους οκτώ πιο συχνούς δολοφόνους, εκτιμήσαμε επίσης τη συχνότητα των αλλαγών επιπέδου I σε άλλους τύπους όγκων. Σε καρκίνους των ωοθηκών, όπου οι σωματικές μεταλλάξεις BRCA1 / 2 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο όφελος στο PARPi,¹³⁴ δικαιολογείται η χρήση πολυγενών NGS. Τα μεγαλύτερα πάνελ μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο βάσει ειδικών συμφωνιών με τους πληρωτές, λαμβάνοντας υπόψη το συνολικό κόστος της στρατηγικής (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ναρκωτικών εκτός ετικέτας) και εν αναμονή μιας κατάλληλης μεθόδου αναφοράς. Αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις επιπέδου I, η αλληλουχία πολλαπλών γονιδίων θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί σε καρκίνωμα άγνωστου πρωτογενούς.¹³⁵

Ειδικές καταστάσεις

Μεταλλακτική επιβάρυνση όγκου και μελέτη KN158

Το KN158 έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σύμφωνα με το TMB σε 10 καρκίνους (καρκίνος του πρωκτού, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, καρκίνος του ενδομητρίου, καρκίνος του πνεύμονα μικρών κυττάρων (SCLC), καρκίνος του σιελογόπου, καρκίνοι του θυρεοειδούς, καλά έως μέτρια διαφοροποιημένοι νευροενδοκρινικοί όγκοι (NETs), καρκίνοι των χοληφόρων, καρκίνος

του αιδοίου, μεσοθηλίωμα). Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 27% και 7% σε ασθενείς με καρκίνο υψηλού TMB (χαμηλού MSI) ή χαμηλού TMB, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε υψηλή τιμή TMB στους καρκίνους των χοληφόρων και το ποσοστό απόκρισης ήταν χαμηλότερο σε υψηλό TMB στον καρκίνο του πρωκτού και στο μεσοθηλίωμα. Μπορούμε να ταξινομήσουμε το TMB ως επίπεδο IIA σύμφωνα με το ESCAT. Εάν θεωρήσουμε ότι οι ενδείξεις αντισωμάτων κατά του PD (L) 1 είναι ευρέως σε καρκίνους του ενδομητρίου και SCLC, το TMB πρέπει να προσδιορίζεται μόνο σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, NET, καρκίνο σιελογόνων, καρκίνους αιδοίου, καρκίνους του θυρεοειδούς. Θεωρώντας ότι η μελέτη δεν ήταν αγνωστική, αλλά περιορίστηκε σε λίγους καρκίνους, η ομάδα πιστεύει ότι απαιτούνται πρόσθετες μελέτες πριν από την εφαρμογή του TMB σε όλους τους καρκίνους όπου τα αντισώματα κατά του PD (L) 1 δεν έχουν εγκριθεί.

Συντήξεις NTRK

Οι αναστολείς TRK έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικοί σε ένα ευρύ φάσμα καρκίνων. Οι συντήξεις NTRK εμφανίζονται σε <1% των καρκίνων. Η συχνότητα των συντήξεων NTRK είναι πολύ υψηλή σε αναλογικό εκκριτικό καρκίνωμα μαστού των σιελογόνων αδένων και σε εκκριτικούς καρκίνους του μαστού. Υψηλή συχνότητα παρατηρείται επίσης σε καρκίνους σάρκου και θυρεοειδούς. Λαμβάνοντας υπόψη την πολύ χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, η ομάδα συνιστά τη χρήση NGS για την ανίχνευση συντήξεων NTRK μόνο σε καρκίνους όπου αυτή η τεχνολογία συνιστάται διαφορετικά. Σε καρκίνους όπου δεν υπάρχει ανάγκη για προσδιορισμό αλληλουχίας πολλαπλών γονιδίων, θεωρήθηκε ότι η ανίχνευση σύντηξης NTRK δεν αποτελεί καθ 'εαυτό επιχείρημα για τη σύσταση του NGS καθώς υπάρχουν εναλλακτικές, φθηνότερες, διαγνωστικές μέθοδοι. Τέτοιες εναλλακτικές, φθηνότερες μέθοδοι θα πρέπει να δοθούν προτεραιότητα στον έλεγχο ασθενών για συντήξεις NTRK, σε χώρες όπου υπάρχουν αναστολείς TRK.

Συμπέρασμα

Η ESMO συνιστά τη χρήση NGS πολλαπλών όγκων σε ασθενείς που παρουσιάζουν προηγμένο μη πλακώδες NSCLC, προστάτη, καρκίνους των ωθηκών και χολαγγειοκαρκίνωμα. Μεγάλα πάνελ γονιδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν παράγουν μόνο μια αποδεκτή αύξηση στο συνολικό κόστος, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων. Επιπλέον, με βάση το KN158, συνιστάται να προσδιοριστεί η TMB στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, στον καρκίνο του σιέλου, στους καρκίνους του θυρεοειδούς, σε καλά έως μέτρια διαφοροποιημένα NET, στον καρκίνο του αιδοίου, σε εκκρεμότητα για πρόσβαση σε φάρμακα. Στους καρκίνους του παχέος εντέρου, το NGS μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση στις δοκιμές που βασίζονται σε PCR, εάν δεν σχετίζεται με επιπλέον κόστος. Η ESMO συνιστά ανεπιφύλακτα στα κέντρα κλινικής έρευνας να εκτελούν αλληλουχίες πολλαπλών γονιδίων ως μέρος των αποστολών τους για να επιταχύνουν την έρευνα για τον καρκίνο και την ανάπτυξη φαρμάκων μέσω κλινικών δοκιμών, να παρέχουν πρόσβαση στην καινοτομία στους ασθενείς και να συλλέγουν δεδομένα. Επιπλέον, Οι οικονομικές αξιολογήσεις παράλληλα με τις κλινικές δοκιμές θα πρέπει επίσης να εφαρμοστούν για την ενίσχυση αποδεικτικών στοιχείων σε αυτόν τον τομέα. Εκτός από τις ενδείξεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως και λαμβάνοντας υπόψη ότι η χρήση μεγάλων ομάδων γονιδίων θα μπορούσε να οδηγήσει στον εντοπισμό λίγων εξαιρετικών ανταποκριτών, η ESMO αναγνωρίζει ότι ένας ασθενής και ένας γιατρός θα μπορούσαν να αποφασίσουν μαζί να παραγγείλουν ένα μεγάλο πάνελ γονιδίων, εν αναμονή χωρίς επιπλέον κόστος για σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και εάν ο ασθενής έχει ενημερωθεί για τη χαμηλή πιθανότητα παροχής. Αυτές οι συστάσεις θα πρέπει να ενημερώνονται τακτικά καθώς εμφανίζονται νέα δεδομένα για νέες θεραπείες σε όλους τους τύπους όγκων.

Disclosure

JR: advisory: Merck Sharp & Dohme (MSD), Boehringer, Bristol-Myers Squibb (BMS), AstraZeneca, Roche; speaker's bureau: Pfizer;

travel support: OSE Immunotherapeutics SA, BMS, AstraZeneca, Roche. JM: advisory board: Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Janssen, MSD and Roche-Foundation Medicine; research funding: AstraZeneca and Pfizer Oncology; principal investigator of several industry sponsored clinical trials. CBW: personal and speakers' fees, reimbursement for travel and accommodation and honoraria for participation in advisory boards from Bayer, Celgene, Ipsen, MedScape, Rafael Pharmaceuticals, RedHill, Roche, Servier, Shire/Baxalta and Taiho; scientific grant support by Roche. FB: personal fees from AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer–Ingelheim, Eli Lilly Oncology, F. Hoffmann–La Roche Ltd, Novartis, Merck, MSD, Pierre Fabre, Pfizer and Takeda. MPL: research grants (to hospital): MSD, Astellas, JnJ, Sanofi; advice: Roche, Bayer, Amgen, JnJ, Sanofi, Servier, Pfizer, Incyte. NN: speaker's fee and/or advisory boards: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biocartis, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Illumina, Incyte, MERCK, MSD, Qiagen, Roche, Thermofisher, Sanofi; institutional financial interests (financial support to research projects): AstraZeneca, Biocartis, BMS, Illumina, Merck, Qiagen, Roche, Sysmex, Thermofisher; non-financial interests: President of the International Quality Network for Pathology (IQN Path); President of the Italian Cancer Society (SIC). ASc: speakers bureau: Ypsen, Astra Zeneca, Amgen, MSD, GSK; consulting: INCYTE Biosciences. MR: consulting or advisory: AstraZeneca (uncompensated), Change Healthcare, Daiichi-Sankyo (uncompensated), Epic Sciences (uncompensated), Merck (uncompensated), Pfizer (uncompensated); research funding: AbbVie (institution), AstraZeneca (Institution), Invitae (Institution, in-kind), Merck (Institution), Pfizer (institution); travel, accommodation, expenses: AstraZeneca, Merck; editorial services: AstraZeneca, Pfizer. FM-B: consulting: Aduro BioTech Inc., Alkermes, DebioPharm, eFFECTOR Therapeutics, F. Hoffman-La Roche Ltd, Genentech Inc., IBM Watson, Jackson Laboratory, Kolon Life Science, OrigiMed, PACT Pharma, Parexel International, Pfizer Inc., Samsung Bioepis, Seattle Genetics Inc., Tyra Biosciences, Xencor, Zymeworks; advisory committee: Immunomedics,

Inflection Biosciences, Mersana Therapeutics, Puma Biotechnology Inc., Seattle Genetics, Silverback Therapeutics, Spectrum Pharmaceuticals, Zentalis; sponsored research: Aileron Therapeutics, Inc., AstraZeneca, Bayer Healthcare Pharmaceutical, Calithera Biosciences Inc., Curis Inc., CytomX Therapeutics Inc., Daiichi Sankyo Co. Ltd, Debiopharm International, eFFECTOR Therapeutics, Genentech Inc., Guardant Health Inc., Millennium Pharmaceuticals Inc., Novartis, Puma Biotechnology Inc., Taiho Pharmaceutical Co.; honoraria: Chugai Biopharmaceuticals, Mayo Clinic, Rutgers Cancer Institute of New Jersey; other (Travel Related): Beth Israel Deaconess Medical Center. NW: research grant from Puma Biotechnology; scientific advisory board and stockholder for Relay Therapeutics; advisor to Eli Lilly. AST: advisory board/speakers bureau: Astra Zeneca, Eli Lilly, Bayer, BMS, Illumina, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Thermo Fisher; Grants: Bayer, BMS, Chugai. JB: travel support: BMS; consulting fees: BMS, MSD, Astellas. SM:

statistical advice: IDDI and Janssen Cilag; Independent Data Monitoring Committee member: Hexal, Steba, IQVIA, Roche, Sensorion, Biophytis, Servier, Yuhan. IB: speaker's fee: AstraZeneca. ER: board participation: AstraZeneca, BMS, Roche; travel funding: AstraZeneca, BMS. JSR-F: paid consultant: Goldman Sachs, REPARE Therapeutics, and Paige.AI; member of the scientific advisory board: REPARE Therapeutics, Paige.AI, and Volition Rx; member of the Board of Directors: Group Oncoclinicas; ad hoc member of the scientific advisory board: Roche Tissue Diagnostics, Roche, Genentech, Novartis, and Invicro; owns shares: REPARE Therapeutics. RD: advisory: Roche, Boehringer Ingelheim; speaker's fee: Roche, Ipsen, Amgen, Servier, Sanofi, Merck Sharp & Dohme; research grants: Merck and Pierre Fabre. FA: research grants and talks/advisory boards compensate to the hospital: Roche, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lilly. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

1. van Nimwegen KJM, van Soest RA, Veltman JA, et al. Is the \$1000 genome as near as we think? A cost analysis of next-generation sequencing. *Clin Chem.* 2016;62(11):1458e1464.
2. Marino P, Touzani R, Perrier L, et al. Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice: a nationwide French study. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(3):314e323.
3. Pagès A, Foulon S, Zou Z, et al. The cost of molecular-guided therapy in oncology: a prospective cost study alongside the MOSCATO trial. *Genet Med.* 2017;19(6):683e690.
4. 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(11):1023e1031.
5. Tourneau CL, Delord J-P, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1324e1334.
6. Massard C, Michiels S, Féré 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):586e596.
7. André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIRO1/UNICANCER). *Lancet Oncol.* 2014;15(3):267e274.
8. Tsimberidou A-M, Wen S, Hong DS, et al. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res.* 2014;20(18):4827e4836.
9. Priestley P, Baber J, Lolkema MP, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature.* 2019;575(7781):210e216.
10. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol.* 2019;30(5):757e765.

11. Korhaisarn K, Loree JM, Nguyen V, et al. Genomic analysis of exceptional responder to regorafenib in treatment-refractory metastatic rectal cancer: a case report and review of the literature. *Oncotarget*. 2017;8(34):57882e57888.
12. Espinosa M, Roldán-Romero JM, Duran I, et al. Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. *BMC Cancer*. 2018;18(1):561.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394e424.
14. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895e1902.
15. Ramsey SD, Shankaran V, Sullivan SD. Basket cases: How real-world testing for drugs approved based on basket trials might lead to false diagnoses, patient risks, and squandered resources. *J Clin Oncol*. 2019;37(36):3472e3474.
16. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors - the ASCO Post. Available at: <https://www.ascopost.com/news/june-2020/fda-approves-pembrolizumab-for-adults-andchildren-with-tmb-h-solid-tumors/>. Accessed July 7, 2020.
17. OncoKB. Available at: <https://www.oncokb.org/>. Accessed March 10, 2020.
18. Veenstra DL, Mandelblatt J, Neumann P, et al. Health economics tools and precision medicine: Opportunities and challenges. *Forum Health Econ Policy*. 2020;23(1). <https://doi.org/10.1515/fhep-2019-0013>.
19. Weymann D, Pataky R, Regier DA. Economic evaluations of nextgeneration precision oncology: a critical review. *JCO Precis Oncol*. 2018;2. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00311>.
20. Tan O, Shrestha R, Cunich M, et al. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Genet*. 2018;93(3):533e544.
21. Phillips KA, Deverka PA, Deborah A, Marshall, et al. Methodological issues in assessing the economic value of next-generation sequencing tests: many challenges and not enough solutions. *Value Health*. 2018;21(9):1033e1042.
22. Tan AC, Lai GGY, Tan GS, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: incremental yield of actionable alterations and costeffectiveness analysis. *Lung Cancer*. 2020;139:207e215.
23. Steuten L, Goulart B, Meropol NJ, et al. Cost effectiveness of multigene panel sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3:1e10.
24. Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D, et al. The real cost of sequencing: higher than you think!. *Genome Biol*. 2011;12(8):125.
25. Legras A, Barritault M, Tallet A, et al. Validity of targeted nextgeneration sequencing in routine care for identifying clinically relevant molecular profiles in non-small-cell lung cancer: results of a 2-year experience on 1343 samples. *J Mol Diagn*. 2018;20(4):550e564.
26. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in nonsmall- cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892e2911.
27. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244e2250.
28. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFRmutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113e125.
29. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41e50.
30. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinumemetred in EGFR T790Mepositive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629e640.

31. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUXLung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):830e838.
32. Cho JH, Sun J, Lee S, et al. OA10.05 An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in NSCLC patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S344.
33. Cardona AF, Rojas L, Zatarain-Barrón ZL, et al. EGFR exon 20 insertion in lung adenocarcinomas among Hispanics (geno1.2-CLICaP). *Lung Cancer.* 2018;125:265e272.
34. Heymach J, Negrao M, Robichaux J, et al. OA02.06 A phase II trial of poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S323eS324.
35. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251e2258.
36. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917e929.
37. Peters S, Camidge DR, ALEX Trial Investigators, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829e838.
38. Zhou C, Lee SH, Wang C, et al. Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK β advance NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8):ix173eix178.
39. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027e2039.
40. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, et al. MET Amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):3048e3056.
41. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med.* 2020;26(1):47e51.
42. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984e993.
43. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307e1316.
44. Planchard D, Besse B, Kim TM, et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D β trametinib (T) in the phase II BR113928 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):9075.
45. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963e1971.
46. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121e1126.
47. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261e270.
48. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731e739.
49. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531e540.
50. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase

- 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2): 271e282.
51. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10): S6eS7.
 52. Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36: 9062.
 53. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016;387(10026):1415e1426.
 54. Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):3003.
 55. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018;554:189e194.
 56. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol.* 2019;30(3):447e455.
 57. Tsurutani J, Park H, Doi T, et al. OA02.07 Updated results of phase 1 study of DS-8201a in HER2-expressing or emutated advanced nonsmall- cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S324.
 58. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020e2031.
 59. Duruisseaux M, Liu SV, Han J-Y, et al. NRG1 fusion-positive lung cancers: Clinicopathologic profile and treatment outcomes from a global multicenter registry. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):9081.
 60. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014;511(7511): 543e550.
 61. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012;489(7417):519e525.
 62. Vansteenkiste JF, Canon J-L, De Braud F, et al. Safety and efficacy of buparlisib (BKM120) in patients with PI3K pathway-activated non-small cell lung cancer: results from the phase II BASALT-1 study. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1319e1327.
 63. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA approval summary: rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7165e7170.
 64. Voest E, van der Velden D, Hoes L, et al. Expanding the use of approved drugs: The CPCT's Drug Rediscovery Protocol (DRUP). *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_5):v605ev649.
 65. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783e792.
 66. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724e734.
 67. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19): 1783e1791.
 68. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689e699.
 69. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597e609.
 70. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523e533.
 71. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753e763.
 72. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone

- receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929e1940.
73. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753e3758.
 74. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptorepositive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961e2968.
 75. Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triplenegative breast cancer (PAKT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):1007.
 76. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2251e2259.
 77. Pearson A, Proszek P, Ring A, et al. Inactivating NF1 mutations are enriched in advanced breast cancer and contribute to endocrine therapy resistance. *Clin Cancer Res*. 2020;26(3):608e622.
 78. Dembla V, Somaiah N, Barata P, et al. Prevalence of MDM2 amplification and coalterations in 523 advanced cancer patients in the MD Anderson phase 1 clinic. *Oncotarget*. 2018;9:33232e33243.
 79. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692e700.
 80. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023e1034.
 81. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26(1):13e21.
 82. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632e1643.
 83. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, 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;18(9):1182e1191.
 84. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instabilityhigh/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-J Clin Oncol. 2020;38(1):11e19.
 85. Demetri GD, Paz-Ares L, Multani PS, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl_8):viii713.
 86. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):518e530.
 87. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, 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*. 2016;17(6):738e746.
 88. Yakirevich E, Resnick MB, Mangray S, et al. Oncogenic ALK fusion in rare and aggressive subtype of colorectal adenocarcinoma as a potential therapeutic target. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3831e3840.
 89. Fabrizio DA, George TJ, Dunne RF, et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(4):610e617.
 90. Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase ae selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1291e1299.
 91. Drilon AE, Subbiah V, Oxnard GR, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RETaltered cancers. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl). abstr 102.

92. Wang C, Jette N, Moussienko D, et al. ATM-deficient colorectal cancer cells are sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Transl Oncol.* 2017;10(2):190e196.
93. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091e2102.
94. Savolitinib in treating participants with MET amplified metastatic or unresectable colorectal cancer - full text view - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641>. Accessed July 7, 2020.
95. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1697e1708.
96. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park W-Y, Kim T-M, Park PJ. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017;8:15180.
97. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):5020.
98. Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(23):11428e11436.
99. de Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, et al. Randomized phase II study evaluating akt blockade with ipatasertib, in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):928e936.
100. Ipatasertib plus abiraterone plus prednisone/prednisolone, relative to placebo plus abiraterone plus prednisone/prednisolone in adult male patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (IPATential150). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072238>. Accessed February 23, 2020.
101. Crumbaker M, Khoja L, Joshua AM. AR signaling and the PI3K pathway in prostate cancer. *Cancers.* 2017;9(4):34.
102. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202e209.
103. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687e697.
104. Maron SB, Alpert L, Kwak HA, et al. Targeted therapies for targeted populations: anti-EGFR treatment for EGFR amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018;8(6):696e713.
105. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29:4803e4810.
106. Oxnard G, Subbiah V, Park K, et al. Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S349eS350.
107. Lee J, Ou S-HI, Lee JM, et al. Gastrointestinal malignancies harbour actionable MET exon 14 deletions. *Oncotarget.* 2015;6:28211e28222.
108. Bang Y-J, Xu R-H, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1637e1651.
109. Van Cutsem E, Bang Y-J, 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;28:1316e1324.
110. Llorca Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381:338e348.
111. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2017;32:185e203.e13.

112. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317e327.
113. 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;2018. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00316>.
114. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:731e747.
115. Pihlak R, Weaver JMJ, Valle JW, et al. Advances in molecular profiling and categorisation of pancreatic adenocarcinoma and the implications for therapy. *Cancers*. 2018;10(1):17.
116. Zeitouni D, Pylayeva-Gupta Y, Der CJ, et al. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers*. 2016;8(4):45.
117. Heestand GM, Kurzrock R. Molecular landscape of pancreatic cancer: implications for current clinical trials. *Oncotarget*. 2015;6:4553e4561.
118. Payne S, Maher M, Tran N, et al. Mutant PIK3CA-mediated pancreatic tumorigenesis and the response to PI3K pathway inhibition. *J Clin Oncol*. 2015;33:e15273.
119. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726e736.
120. Azmi AS, Aboukameel A, Banerjee S, et al. MDM2 inhibitor MI-319 in combination with cisplatin is an effective treatment for pancreatic cancer independent of p53 function. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1122e1131.
121. Waddell N, Pajic M, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518:495.
122. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1033e1038.
123. Jones MR, Williamson LM, Topham JT, et al. NRG1 gene fusions are recurrent, clinically actionable gene rearrangements in KRAS wildtype pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4674e4681.
124. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, et al. Identification of targetable ALK rearrangements in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:555e562.
125. Pishvaian MJ, Rolfo CD, Liu SV, Multani PS, Chow Maneval E, Garrido-Laguna I. Clinical benefit of entrectinib for patients with metastatic pancreatic cancer who harbor NTRK and ROS1 fusions. *J Clin Oncol*. 2018;36(4_suppl):521.
126. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2017;169:1327e1341.
127. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*. 2018;19:682e693.
128. Lim HY, Merle P, Weiss KH, et al. Phase II studies with refametinib or refametinib plus sorafenib in patients with RAS-mutated hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4650e4661.
129. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, et al. ClarIDHy: a global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs. placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl_5):v851ev934.
130. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, et al. LBA40 - FIGHT-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Ann Oncol*. 2019;30:v876.
131. 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 II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1e10.
132. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated biliary tract cancer (BTC): a

- cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(4_suppl):187.
133. Javle MM, Hainsworth JD, Swanton C, et al. Pertuzumab þ trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary cancer: preliminary data from MyPathway. *J Clin Oncol*. 2017;35(4_suppl):402.
 134. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495e2505.
 135. Clynick B, Dessauvagie B, Sterrett G, et al. Genetic characterisation of molecular targets in carcinoma of unknown primary. *J Transl Med*. 2018;16(1):185.
 136. Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines: a joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2018;20(1):4e27.
 137. Hume S, Nelson TN, Speevak M, et al. CCMG practice guideline: laboratory guidelines for next-generation sequencing. *J Med Genet*. 2019;56(12):792e800.
 138. Next Generation Sequencing (NGS) Worksheets. College of American Pathologists. Available at: <https://www.cap.org/member-resources/precision-medicine/next-generation-sequencing-ngs-worksheets>. Accessed March 10, 2020.
 139. Szymanski J, Duncavage E, Pfeifer J. Next-generation sequencing bioinformatics: Guidance between the sequencing and sign out. *J Pathol Inform*. 2018;9:23.
 140. Burke W. Genetic tests: clinical validity and clinical utility. *Curr Protoc Hum Genet*. 2014;81:9.15.1e9.15.8.
 141. Kaul KL, Leonard DGB, Gonzalez A, et al. Oversight of genetic testing: an update. *J Mol Diagn*. 2001;3(3):85e91.
 142. Deans ZC, Costa JL, Cree I, et al. Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; an expert opinion on behalf of IQN Path ASBL. *Virchows Arch*. 2017;470(1):5e20.
 143. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic nextgeneration sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(1):2e5.
 144. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(3):341e365.
 145. Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):481e493.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπεζιών, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

