

报告编号：${report\_id}

高通量测序

超微量肿瘤液体活检专家

HaploX Biotechnology Co,LTD

深圳市海普洛斯生物科技有限公司

基因检测报告

High-Throughput Seq Report

**目录**

[临床信息 1](#_Toc487814216)

[样本信息 1](#_Toc487814217)

[检测内容 1](#_Toc487814218)

[检测结果 2](file:///\\\\192.168.1.11\\hapreports\\遗传咨询待发送\\7.14\\2017-07-18%20冯要强-胶质瘤-组织86-PIK3CA-exon20.docx" \l "_Toc487814219)

[化疗相关基因SNP结果解析 5](file:///\\\\192.168.1.11\\hapreports\\遗传咨询待发送\\7.14\\2017-07-18%20冯要强-胶质瘤-组织86-PIK3CA-exon20.docx" \l "_Toc487814220)

[胶质瘤相关临床试验 12](file:///\\\\192.168.1.11\\hapreports\\遗传咨询待发送\\7.14\\2017-07-18%20冯要强-胶质瘤-组织86-PIK3CA-exon20.docx" \l "_Toc487814221)

[附录一：HapOnco海普安可—肿瘤临床用药86基因列表 13](#_Toc487814222)

[附录二：体细胞变异列表 14](#_Toc487814223)

[附录三：相关检测基因解析 15](#_Toc487814224)

[附录四：常见靶向药物相关基因解释 18](#_Toc487814225)

[附录五：检测流程 21](#_Toc487814226)

[参考文献 22](#_Toc487814227)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床信息 | |  |  |  |
| **姓名** | ${patient\_name} | | **性别** | ${patient\_sex} |
| **年龄** | ${patient\_age} | | **联系方式** | ${patient\_phone} |
| **疾病类型** | ${patient\_disease\_type} | | | |
| **临床诊断** | ${patient\_clinical\_diagnosis} | | | |
| **用药史** | ${patient\_eat\_medicine\_case} | | | |
| **家族史** | ${patient\_family\_medical\_history} | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 样本信息 | | | |
| **样本类型** | 外周血 | **样本编号** | CQJY-005 |
| **送检医院及科室** | 市人民医院 | **送检医生** | 承启代理 |
| **送检时间** | 2017-07-10 | **报告时间** | 2017-07-18 |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 检测内容 |
| HapOnco海普安可—肿瘤临床用药86基因检测，检测内容包括体细胞变异和化疗相关单核苷酸多态性  \*本次检测针对DNA水平，包括点突变、插入缺失和基因融合、扩增，不涉及蛋白和RNA水平 |

# 检测结果

已上市肿瘤靶向用药及相关基因突变

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **靶向药物** | **检测基因** | **检测内容** | **检测结果** |
| ${a} | *${b}* | ${c} | ${d} |

注：（-）表示未检测到相关变异 （+）表示检测到相关变异

重要体细胞变异

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本号** | **外显子号** | **碱基变异** | **氨基酸变异** | **变异率(%)** | **药物相关性** |
| *PIK3CA* | NM\_006218 | exon20 | c.A3127G | p.M1043V | 28.35 | 临床试验药 |
| *TP53* | NM\_000546 | exon5 | c.C530T | p.P177L | 17.63 | 临床试验药 |

※基因位点信息参照GRCh37/hg19。“─”表示未有文献报道。

变异意义

PIK3CA p.M1043V 突变：是指受检者的PIK3CA蛋白第1043个氨基酸从M（蛋氨酸）突变成了V（缬氨酸），该位点位于PIK3CA第20号外显子。体细胞变异，变异频率为28.35%。该位点在公共的癌症数据库COSMIC中有吻合的记录(http://grch37-cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=12591)。

TP53 p.P177L突变：是指受检者的TP53蛋白第177个氨基酸从P(脯氨酸）突变成了L（亮氨酸），该位点位于TP53第5号外显子。体细胞变异，变异频率17.63%。该位点在公共的癌症数据库COSMIC中有吻合的记录（http://grch37-cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=44097）。

结果解析

|  |  |
| --- | --- |
| **基因变异** | **药物相关性提示** |
| ***PIK3CA***  **p.M1043V** | 该突变是一个错义突变，变异频率为28.35%。   * **用药解析**   PIK3CA激活突变可能导致PIK3CA/AKT/MTOR通路的过度活化，提示该基因突变可能对PIK3CA/AKT/mTOR通路抑制剂敏感（PMID: 24440717）。  FDA批准mTOR抑制剂依维莫司（Everolimus）用于需要治疗但不能做根治性切除的儿童和成人伴随结节性硬化症(TSC)的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)患者（星形细胞瘤是胶质瘤的一种）。  FDA批准PIK3CA抑制剂Idelalisib用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)和淋巴瘤的治疗中。尚未批准用于PIK3CA突变的胶质瘤。  FDA批准mTOR抑制剂坦西莫司（Temsirolimus）获批用于肾癌的治疗，但mTOR抑制剂通常需要和其它药物联合应用。   * **临床试验**   PIK3CA抑制剂Buparlisib和AKT抑制剂GDC-0068用于治疗胶质瘤的研究处于临床试验阶段。 |
| ***TP53***  **p.P177L** | 该突变是一个错义突变。目前，美国FDA没有批准任何针对TP53的靶向药物、基因疗法、靶向肿瘤疫苗。抗癌药物正处于临床试验早期，这些药物包含APR-246（PRIMA-1 MET）、MK-1775(AZD1775)、ALT-801。也有研究携带TP53突变的癌细胞对Aurora A激酶抑制剂Alisertib敏感，该药用于治疗非小细胞肺癌的研究正处于临床II期研究当中(NCT02293005)。AZD1775治疗实体瘤的临床试验正在进行中(NCT02610075)。 |

后续建议

**综合以上检测信息，建议受检者咨询临床医生，综合考虑药物使用。**在身体和经济条件允许的情况下定期做基因检测，实时监测新的突变发生，及时评估病情发展以及用药需求。

化疗相关基因SNP结果解析

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物** | **基因位点** | **结果** | **毒副作用风险用药提示(仅供参考)** | **等级** | **PMID号** |
| 顺铂 | XPC rs2228001 | TT | TT：与GG或者GT基因型患者相比，用顺铂治疗TT基因型患者相比，可能会减少、但并不是不存在毒性风险，包括听觉的丢失和嗜中性白血球减少症。其它遗传和临床因素也可能影响患者的毒性风险。 | 1B | 21047201 |
| MTHFR rs1801133 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用顺铂治疗癌症GG基因型患者可能会有：1）降低对化疗的反应；2）减少药物毒性。其它遗传和临床因素也可能影响患者对顺铂的治疗反应。 | 3 | 21605004 |
| SLC31A1 rs10981694 | TT | TT：与GG、GT基因型患者相比，TT基因型非小细胞肺癌患者接受顺铂治疗有可能有降低的药毒性风险。其它遗传和临床因素也可能影响顺铂药物反应。 | 3 | 22516052 |
| GSTP1 rs1138272 | CC | CC：与CT或TT基因型患者相比，CC基因型癌种患者接受顺铂治疗有可能有较延长的生存时间。然而，存在其他证据与其矛盾。其它遗传和临床因素也可能影响生存时间。 | 3 | 25592234 |
| LRP2 rs2075252 | CT | CT：与CC基因型患者相比，用顺铂治疗CT基因型癌症患者可能增加失聪的风险。其它遗传和临床因素也可能影响患者副作用的几率。 | 3 | 23274376 |
| TPMT rs1142345 | TT | TT：与TC和CC基因型患者相比，用顺铂治疗TT基因型儿童癌症患者可能降低但不会消除失聪的风险。但多个研究并未发现SNP与顺铂诱导的耳毒性风险有关。其它遗传和临床因素也可能影响顺铂治疗的失聪风险。 | 3 | 25141953 |
| TPMT rs1800460 | CC | CC：与TT或者CT基因型患者相比，用顺铂治疗CC基因型儿童癌症患者可能降低但不会消除失聪的风险。但多个研究并未发现SNP与顺铂诱导的耳毒性风险有关。其它遗传和临床因素也可能影响顺铂治疗的失聪风险。 | 3 | 25141953 |
| TPMT rs12201199 | AA | AA：与TT基因型患者相比，用顺铂治疗AA基因型儿童癌症患者可能具有低程度、但不会消除失聪的风险。但多个研究并未发现SNP与顺铂诱导的耳毒性风险有关。其它遗传和临床因素也可能影响顺铂治疗的失聪风险。 | 3 | 25141953 |
| OTOS rs2291767 | CT | CT：与TT基因型患者相比，用顺铂治疗CT基因型癌症患者可能降低耳毒性风险，其它遗传和临床因素也可能影响耳毒性风险。 | 3 | 25410892 |
| SLC22A2 rs316019 | CC | CC：与AC或AA基因型患者相比，用顺铂治疗CC基因型癌症患者可能增加肾毒性的风险。其它遗传和临床因素也可能影响患者毒性的风险。 | 3 | 21902499 |
| 卡铂 | MTHFR rs1801133 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用卡铂治疗GG基因型非小细胞肺癌患者可能会有：1）降低响应，2）缩短无进展生存期。其它遗传和临床因素也可能影响患者对卡铂的反应。 | 2A | 21605004 |
| 铂类 | XRCC1 rs25487 | CT | CT：与CC基因型患者相比，用含铂方案治疗CT基因型患者可能会：1）减少生存和响应，2）降低严重中性粒细胞减少的风险。然而，一项研究发现CC基因型患者会降低生存和响应。CT基因型与铂类治疗反应之间的关系存在相互矛盾的结果。其它遗传和临床因素也可能影响患者对含铂方案的反应。 | 2B | 24446315 |
| ERCC1 rs11615 | GG | GG：与AA或者AG基因型患者相比，用铂类化疗GG基因型患者可能会：1）减少，但不是不存在肾毒性，2）增加生存，3）较好的响应。然而，一些研究发现跟药物毒性没有关系；一个研究发现与AA或者AG基因型患者相比，会有更差的响应。其它遗传和临床因素也可能影响患者对铂类化疗的反应。 | 2B | 27498158 |
| GSTP1 rs1695 | AA | AA：与GG基因型患者相比，用铂类治疗AA基因型患者会增加进展期风险和减少生存。其它遗传和临床因素也可能影响患者对药物的反应。 | 2A | 20530282 |
| 紫杉醇 | ABCB1 rs1045642 | GG | GG：与CG或CC基因型患者相比，GG基因型癌种患者接受紫杉醇治疗有可能对紫杉醇代谢能力增强。其它遗传和临床因素也可能影响紫杉醇代谢。 | 3 | 27574448 |
| CYP3A4 rs12721627 | CC | CC：与其它基因型患者相比，CC基因型患者降低对紫杉醇的反应。其它遗传和临床因素也可能影响患者对紫杉醇的反应。 注：rs2032582是三等位基因的SNP。 | 3 | 16890579 |
| ABCB1 rs2032582 | AG | AG：与AA基因型患者相比，用紫杉醇治疗AG基因型乳腺癌患者可能会降低患有神经病的风险。这种关系只发现在CYP3A4和CYP3A5基因不表达者。其它遗传和临床因素也可能影响患有神经病的风险。 | 3 | 18836089 |
| SOD2  rs4880 | CG | CG：与CC基因型相比，用紫杉醇治疗CG基因型可能会减低肿瘤患者的神经毒性风险。其它遗传和临床因素也可能影响患者的毒性风险。 | 3 | 19509150 |
| CYP2C8  rs1113129 | AA | AA：与CC基因型患者相比，用紫杉醇治疗AA基因型乳腺癌患者可能会增加患有神经病的风险。其它遗传和临床因素也可能影响患者的毒性风险。 | 3 | 20212519 |
| ERCC1 rs3212986 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用紫杉醇治疗GG基因型患者可能会减少患嗜中性白血球减少症和神经中毒综合征风险。其它遗传和临床因素也可能影响紫杉醇的不良反应。 | 3 | 25495407 |
| 多西他赛 | SLCO1B3  rs11045585 | AG | AG：与AA基因型患者相比，用多西他赛治疗AG基因型癌症患者可能1）增加白血球减少症的风险；2）减少多西他赛的清除。其它遗传和临床因素也可能影响患者对多西他赛的反应。 | 3 | 21995462 |
| BCL2 rs2849380 | CC | CC：与TT基因型患者相比，用卡铂联合多西他赛或者紫杉醇治疗CC基因型卵巢癌可能会降低神经毒性的风险。其它遗传和临床因素也可能影响多西他赛的神经毒性。 | 3 | 23963862 |
| ERCC1 rs11615 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用多西他赛治疗GG基因型乳腺癌可能会降低黏膜炎的风险。这种关系只发现在CYP3A4和CYP3A5基因不表达者。其它遗传和临床因素也可能影响黏膜炎的风险。 | 3 | 25495407 |
| 培美曲赛 | MTHFR rs1801133 | GG | GG：与AA或者AG基因型患者相比，用培美曲赛治疗GG基因型肺癌可能会延长整体生存时间。其它遗传和临床因素也可能影响整体生存时间。 | 3 | 24732178 |
| DHFR rs1650697 | AG | AG：与GG基因型患者相比，AG基因型肺癌患者接受培美曲塞治疗有可能有增加的药毒性风险。其它遗传和临床因素也可能影响药毒性。 | 3 | 24732178 |
| DHFR rs442767 | GG | GG：与GT、TT基因型患者相比，GG基因型肺癌患者接受培美曲塞治疗有可能增加用药疲劳风险。其它遗传和临床因素也可能影响用药后疲劳。 | 3 | 23709418 |
| GGH rs11545078 | GG | GG：与AA基因型患者相比，GG基因型肺癌患者接受培美曲塞治疗有可能有增加的药毒性风险。其它遗传和临床因素也可能影响药毒性。 | 3 | 24732178 |
| FOLR3 rs61734430 | CC | CC：与CT、TT基因型患者相比，CC基因型非小细胞肺癌患者接受培美曲塞治疗有可能有较好的药效反应。其它遗传和临床因素也可能影响培美曲塞药效。 | 3 | 24732178 |
| SLC19A1 rs1051298 | AG | AG：与GG基因型患者相比，AG基因型非小细胞肺癌患者接受培美曲塞治疗有可能有缩短的总生存时间与无进展时间。与AA基因型相比，有较长的生存时间。其它遗传和临床因素也可能影响生存时间。 | 3 | 24732178 |
| 吉西他滨 | NT5C2 rs11598702 | TT | TT：与CT和CC基因型患者相比，用吉西他滨治疗TT基因型癌症患者可能减少吉西他滨的清除，其它遗传和临床因素也可能影响吉西他滨的清除。 | 2B | 24300978 |
| CMPK1 rs1044457 | CC | CC：与CT或者TT基因型患者相比，用吉西他滨治疗CC基因型癌症，可能有更长的总生存期和无进展生存期。与TT基因型相比，CC基因型患者也可能会减少吉西他滨的活性代谢物dFdCTP的形成，其它遗传和临床因素也可能影响生存时间。 | 3 | 22838950 |
| CDA rs2072671 | AA | AA：与CC基因型患者相比，用吉西他滨治疗AA基因型癌症患者可能会：1)减少CDA的表达，引起对吉西他滨清除率的下降，2）更高的毒性风险，例如中性粒细胞减少和胃肠道毒性。然而，目前的证据是矛盾的。其它遗传和临床因素也可能影响吉西他滨的毒性反应。 | 3 | 22546611 |
| SLC28A2 rs1060896 | CC | CC：与AA、AC基因型患者相比，CC基因型癌症患者接受吉西他滨治疗有可能有缩短的总生存时间与降低的肝脏毒性风险。其它遗传和临床因素也可能影响吉西他滨的药毒性。 | 3 | 18538445 |
| SLC29A1 rs760370 | AA | AA：与AG和GG基因型相比，AA基因型的癌症患者可能会增加对吉西他滨的反应。然而，这跟一些研究是相悖的。其它遗传和临床因素也可能影响对吉西他滨的反应。 | 3 | 24361227 |
| RRM1 rs183484 | AC | AC：与AA或者CC基因型患者相比，用吉西他滨治疗AC基因型癌症患者可能会缩短无进展生存期。还没发现与总生存期显著的关联。其它遗传和临床因素也可能影响吉西他滨治疗病人的无进展生存期。 | 3 | 20665488 |
| RRM1  rs9937 | AG | AG：与AA基因型患者相比，用吉西他滨治疗AG基因型癌症患者可能1）更不易于发生嗜中性白血球减少症；2）增加无进展生存期。然而有证据发现该突变体与无进展生存期无关。其它遗传和临床因素也可能影响患者毒性的风险和对吉西他滨的反应。 | 3 | 24361227 |
| 卡培他滨 | CDA rs602950 | AA | AA：与AG或者GG基因型患者相比，用卡培他滨治疗AA基因型癌症患者可能会减少腹泻或者脱水的风险。其它遗传和临床因素也有可能影响腹泻和脱水的风险。 | 3 | 23736036 |
| DPYD rs12132152 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用卡培他滨治疗GG基因型结直肠癌可能会减少经历药物毒性的风险，特别是手足综合症。其它遗传和临床因素也可能影响药物的毒性。 | 3 | 24647007 |
| ADCY2 rs4702484 | CT | CT：与CC基因型患者相比，用卡培他滨治疗CT基因型结直肠癌可能会延长无进展生存期。其它遗传和临床因素也可能影响患者对卡培他滨的反应。 | 4 | 25815774 |
| 伊立替康 | UGT1A1 rs8175347 | TA6/TA6 | (TA)6/(TA)6：与(TA)7/(TA)7基因型患者相比，用伊立替康治疗(TA)6/(TA)6基因型癌症患者可能会降低患嗜中性白血球减少症、腹泻、无力的风险。这种基因型和中性粒细胞减少症之间的关联的证据是强于腹泻或乏力，一些研究发现仅在中、高剂量的药物（>125 mg/m2）条件下与中性粒细胞减少、腹泻显著相关。在恶心、口腔黏膜炎、感染、胃肠道反应（腹泻、恶心整体，呕吐，黏膜结合）或肿瘤反应之间无显著的关联。一项研究发现，均与(TA)7/(TA)7基因型患者相比，这种基因型会减少呕吐的风险，而另一个发现与治疗相关的死亡风险降低。其他的遗传和临床因素也可能影响患者的中性粒细胞减少、腹泻、乏力、呕吐或治疗相关的死亡风险。 | 2A | 27385990 |
| UGT1A1 rs4148323 | AG | AG：与GG基因型患者相比，用伊立替康为基础的方案治疗AG基因型癌症患者，可能会增加患有嗜中性白血球减少症的风险。与AA基因型患者相比，可能会减少患有嗜中性白血球减少症的风险。其它遗传和临床因素也可能影响患者对嗜中性白血球减少症的风险。 | 2A | 27385990 |
| SEMA3C rs7779029 | TT | TT：与CC或者CT基因型患者相比，用伊立替康治疗TT基因型癌症患者可能会减少嗜中性白血球减少症的严重性。其它遗传和临床因素也有可能影响伊立替康的毒性。用伊立替康为基础的方案治疗AG基因型癌症患者，可能会增加患有嗜中性白血球减少症的风险。 | 3 | 22664479 |
| C8orf34 rs1517114 | GG | GG：与CC或者CG基因型患者相比，用伊立替康治疗GG基因型非小细胞肺癌患者可能会减少严重腹泻的风险性。其它遗传和临床因素也可能影响病人的毒性风险。 | 3 | 22664479 |
| 氟尿嘧啶 | DPYD rs55886062 | AA | AA：与AC或者CC基因型患者相比，用氟尿嘧啶为基础的化疗方案治疗AA基因型癌症患者，可能会减少，但不是不存在的药物毒性。氟尿嘧啶类药物通常用于联合化疗（氟尿嘧啶、亚叶酸钙如FOLFOX和FOLFIRI方案（奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙）和伊立替康）或FEC（氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺）或与其他药物如贝伐单抗、西妥昔单抗，雷替曲塞。药物的组合和交付可能会影响毒性风险。其他临床及遗传因素也可能会影响到氟尿嘧啶类为基础的化疗。 | 1A | 25796495 |
| DPYD rs67376798 | TT | TT：与AT基因型患者相比，用氟尿嘧啶为基础的化疗方案治疗TT基因型癌症患者，可能会有1）增加药物的清除率，2）减少，但不是不存在，风险和降低药物毒性的严重程度。氟尿嘧啶类药物通常用于联合化疗（氟尿嘧啶、亚叶酸钙如FOLFOX和FOLFIRI方案（奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙）和伊立替康）或FEC（氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺）或与其他药物如贝伐单抗、西妥昔单抗，雷替曲塞。药物的组合和交付可能会影响毒性风险。其他临床及遗传因素也可能会影响到氟尿嘧啶类为基础的化疗。 | 1A | 27995989 |
| DPYD rs3918290 | CC | CC：与CT或者TT基因型患者相比，用氟尿嘧啶为基础的化疗方案治疗CC基因型癌症患者，可能会1）氟尿嘧啶类药物的清除率增加，2）减少，但不是不存在，风险和降低药物毒性的严重程度。氟尿嘧啶类药物通常用于联合化疗（氟尿嘧啶、亚叶酸钙如FOLFOX和FOLFIRI方案（奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙）和伊立替康）或FEC（氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺）或与其他药物如贝伐单抗、西妥昔单抗，雷替曲塞。药物的组合和交付可能会影响毒性风险。其他临床及遗传因素也可能会影响到氟尿嘧啶类为基础的化疗。 | 1A | 27864592 |
| ABCB1 rs1045642 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用顺铂和氟尿嘧啶治疗GG基因型食管癌可能有不利的预后（增加淋巴结转移的风险和降低生存率）。其它遗传和临床因素也可能影响病人对顺铂和氟尿嘧啶的反应。 | 3 | 22527101 |
| CCND1 rs9344 | GG | GG：与AA基因型相比，AG或GG基因型结直肠癌患者接受氟尿嘧啶治疗有可能延长肿瘤复发时间。其它遗传和临床因素也可能影响氟尿嘧啶药物反应。 | 3 | 23567490 |
| LGR5 rs17109924 | TT | TT：与CT或CC 基因型相比，TT基因型结直肠癌患者接受氟尿嘧啶治疗有可能肿瘤复发时间缩短。其它遗传和临床因素也可能影响氟尿嘧啶药物反应。 | 3 | 25665511 |
| TYMS rs151264360 | TTAAAG/del | TTAAAG/del：与TTAAAG/TTAAAG基因型患者相比，用氟尿嘧啶为基础的辅助治疗TTAAAG/del基因型并且在rs45445694的2R/2R基因型的结直肠癌患者，可能会降低治疗效果。其它遗传和临床因素也可能影响病人的治疗效果。 | 3 | 21919605 |
| MTHFR rs1801131 | TT | TT：与GG基因型患者相比，用氟尿嘧啶治疗TT基因型癌症患者可能会有1）药物毒性的风险降低，2）增加生存期。然而，多个研究发现这些协会的相互矛盾的或消极的结果。氟尿嘧啶类药物通常用于联合化疗（氟尿嘧啶、亚叶酸钙如FOLFOX和奥沙利铂）。其他临床及遗传因素也可能会影响到氟尿嘧啶类为基础的化疗。 | 3 | 27864592 |
| IGFBP3 rs2854744 | GT | GT：与GG基因型患者相比，用氟尿嘧啶治疗GT基因型胃癌患者可能有较好的预后效果，其它遗传和临床因素也可能影响生存结果。 | 3 | 20860465 |
| ABCC11 rs7194667 | TT | TT：与GT或者GG基因型患者相比，用氟尿嘧啶治疗TT基因型癌症有可能减少白血球减少的风险，其它遗传和临床因素也有可能影响病人用氟尿嘧啶治疗的不良反应。 | 3 | 24024896 |
| XRCC1 rs25487 | CT | CT：与CC基因型癌症患者相比，CT基因型患者可能含有化疗药物氟尿嘧啶反应降低，以及增加的风险和发病早期的感觉神经病变。然而，所有的研究评估还包括其他治疗（铂类药物或放射治疗），这可能与这个变种。其他遗传和临床因素也可能影响对治疗的反应。 | 3 | 25232828 |
| 环磷酰胺 | SOD2  rs4880 | AG | AG：与AA基因型患者相比，用环磷酰胺治疗AG基因型乳腺癌可能会减少生存；与GG基因型患者相比，可能会增加生存。其它遗传和临床因素也有可能影响一个病人的生存。 | 2B | 19509150 |
| MTHFR rs1801133 | GG | GG：与AA基因型患者相比，用环磷酰胺治疗GG基因型患者可能会降低药物毒性的风险。其它遗传和临床因素也有可能影响患者对环磷酰胺的毒性。 | 2A | 20638924 |
| XRCC1 rs25487 | CT | CT：与CC基因型患者相比，用含环磷酰胺的化疗方案治疗CT基因型患者可能会1）生存率降低，2）严重中性粒细胞减少的风险。然而，所有的研究评估，也包括铂类药物可能与此不同的。其他遗传和临床因素也可能影响对治疗的反应。 | 3 | 22188361 |
| GSTA1 rs3957357 | GG | GG：与AA或者AG基因型患者相比，用R-CHOP化疗方案治疗GG基因型弥漫大B细胞淋巴瘤患者可能会缩短无事件生存时间。其它遗传和临床因素也有可能影响无事件生存时间。 | 3 | 19448608 |
| 奥沙利铂 | ABCB1 rs1045642 | GG | GG：与AA基因型相比，GG基因型患者接受奥沙利铂治疗在无复发生存时间上无统计学结果。其它遗传和临床因素也可能影响奥沙利铂的疗效。 | 3 | 23746184 |
| GSTP1  rs1695 | AA | AA：与GG或者AG基因型相比，AA基因型患者接受奥沙利铂治疗可能有增加的副作用。其它遗传和临床因素也可能影响奥沙利铂的疗效。 | 3 | 27995989 |
| 他莫西芬 | CYP2D6 rs3892097 | CC | CC：与TT基因型相比，CC基因型患者接受他莫昔芬治疗可能有降低的复发风险。其他遗传和临床因素也可能影响复发。 | 2A | 20849243 |
| 来曲唑 | CYP19A1 rs4646 | CC | CC：与AA或者AC基因型患者相比，CC基因型患者接受来曲唑治疗可能有降低的疗效。其它遗传和临床因素也可能影疗效。 | 3 | 18245543 |
| 米托蒽醌 | GALNT14 rs9679162 | GT | GT：与TT基因型患者相比，用顺铂、氟尿嘧啶和米托蒽醌治疗GT基因型癌症患者可能降低应答，包括降低生存期。其它遗传和临床因素也可能影响患者对治疗的应答。 | 3 | 21635146 |
| 多柔比星 | ABCB1 rs2032582 | CC | CC：与AA基因型相比，CC基因型患者对多柔比星代谢能力增强。其他遗传和临床因素也可能影响对多柔比星的代谢能力。 | 3 | 18377430 |
| 卡铂/紫杉醇 | DSCAM rs9981861 | TT | TT：与CC或者CT基因型患者相比，用卡铂和紫杉醇治疗TT基因型非小细胞肺癌患者可能降低生存结果，其它遗传和临床因素也可能影响生存结果。 | 3 | 21079520 |
| 环磷酰胺/多柔比星/氟尿嘧啶 | NOS3 rs1799983 | GG | GG：与TT基因型患者相比，治疗GG基因型患者1）用以环磷酰胺为基础的方案，可能会有更长的无病生存期；2）当不用环磷酰胺为基础的治疗可能会有更短的无病生存期。其它遗传和临床因素也可能影响无病生存期。 | 3 | 19671875 |
| NOS3 rs2070744 | TT | TT：与CC基因型患者相比，未用环磷酰胺为基础治疗TT基因型乳腺癌者可能有更短的无疾病进展期。其它遗传和临床因素也可能影响无疾病进展期。 | 3 | 20860465 |
| 吉西他滨/紫杉醇 | SLC29A1 rs747199 | GG | GG：与CG或者CC基因型患者相比，GG基因型的乳腺癌患者可能降低对吉西他滨和紫杉醇的反应。其它遗传和临床因素也可能影响对吉西他滨和紫杉醇的反应。 | 3 | 24361227 |
| 环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶 | CYP1B1 rs1056836 | GG | GG：与CC基因型患者相比，用环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶治疗GG基因型乳腺癌可能会有更好的响应。其它遗传和临床因素也可能影响环磷酰胺、表柔比星和氟尿嘧啶的治疗效果。（注：与C/ G变型中，特别是在一个基因上的减去染色体链，和频率接近50%，有可能是一个困难的解释关联的证据。） | 3 | 24958282 |
| 奥沙利铂/氟尿嘧啶 | GSTP1  rs1695 | AA | AA：与GG基因型相比，AA基因型患者接受尿氟嘧啶和奥沙利铂治疗可能有更差的效果。其它遗传和临床因素也可能影响氟嘧啶和奥沙利铂治疗。 | 2A | 27995989 |
| 甲酰四氢叶酸/氟尿嘧啶 | ERCC1 rs13181 | GT | GT：与TT基因型相比，GT基因型患者结直肠肿瘤接受氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂治疗可能有增加的药物毒性风险与早期复发风险。与GG基因型相比，患者无进展生存期增加。 | 3 | 20385995 |
| 甲酰四氢叶酸/氟尿嘧啶/奥沙利博 | ERCC1 rs11615 | GG | GG：与AA基因型相比，GG基因型患者结直肠癌接啶嘧尿氟、伊立替康和甲酰四氢叶酸治疗可能有降低的中性粒细胞减少症的风险。其它遗传和临床因素也可能影响中性粒细胞减少症。 | 3 | 23314736 |
| 伊立替康/甲酰四氢叶酸/氟尿嘧啶 | ABCC5 rs3749438 | AG | AG：与GG基因型相比，AG基因型患者结直肠癌接啶嘧尿氟、伊立替康和甲酰四氢叶酸治疗可能有增加的3~4级腹泻药物风险。其它遗传和临床因素也可能影响3~4级腹泻药反应。 | 3 | 26352872 |

备注

1. 检测基因均采用HGNC官方命名
2. rs号：NCBI里对所有提交的snp进行分类考证后会分配一个rs号，也可称作参考snp，并给出snp的具体信息，包括前后序列，位置信息，分布频率
3. 凭据等级划分参照根据美国PharmGKB基因药物组学数据库

**Level 1A：**关于基因变异和药物注释已经通过CPIC，或医学学会的药物基因组学指南，或是PGRN和其它主要健康组织提供的指南。

CIPC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium，临床药物基因组学执行组织

PGRN: NIH Pharmacogenomics Research Network，美国国家卫生所药物基因组学研究组织

**Level 1B：**关于基因变异和药物注释来自于文献总结，绝大多数文献都得到相同结果。类似的结果必须在多于一个研究中显示统计学的显著性，更好的情况是实验效应值较大。

**Level 2A：**关于基因变异和药物注释必须是在PharmGKB定义的重要的与药物相关的基因列表中。在此级别中的基因都是与已知与药物相关的基因，因此其指引很可能是有功能上的重要性。

**Level 2B：**关于基因变异和药物注释的证据为中等。基因指导药物的研究需要更多实验证明，有的实验没有统计学的显著性，或者效应值不大。

**Level 3：**关于基因变异和药物注释基于单个有统计学显著性的研究，或几个结果趋势类似但是没有统计显著性的研究。

**Level 4：**关于基因变异和药物注释只基于案例报告，在体外的非统计显著性或分子/功能。

# 胶质瘤相关临床试验

|  |  |
| --- | --- |
| 试验药物：BKM120  试验编号：NCT01339052  阶段：II | 试验名称：  Phase II Study of BKM120 for Subjects With Recurrent Glioblastoma |

|  |  |
| --- | --- |
| 试验药物：Temozolomide  试验编号：NCT02507232  阶段：II | 试验名称：  A Phase II Study of NovoTTF-200A Alone and With Temozolomide in Patients With Low-Grade Gliomas |

|  |  |
| --- | --- |
| 试验药物：Temozolomide  试验编号：NCT02263105  阶段：II | 试验名称：  Efficacy and Tolerability of Cisplatin Plus Alternating Weekly Temozolomide in Recurrent High-grade Gliomas |

|  |  |
| --- | --- |
| 试验药物：AZD5363  试验编号：NCT02465060  阶段：II | 试验名称：  NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma |

**注：**以上所列的药物是与胶质瘤靶向基因变异相关的临床试验，更多相关临床信息可以根据NCT编号搜索 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

# 附录一：HapOnco海普安可—肿瘤临床用药86基因列表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *ABCB1* | *ABCC11* | *ABCC5* | *ABL1* |
| *ADCY2* | *AKT1* | *AKT2* | *ALK* |
| *APC* | *BCL2* | *BRAF* | *BRCA1* |
| *BRCA2* | *C8orf34* | *CCND1* | *CDA* |
| *CDK4* | *CDK6* | *CMPK1* | *CYP19A1* |
| *CYP1B1* | *CYP2C8* | *CYP2D6* | *CYP3A4* |
| *DDR2* | *DHFR* | *DPYD* | *DSCAM* |
| *EGFR* | *ENOSF1* | *ERBB2* | *ERCC1* |
| *FGFR1* | *FGFR3* | *FLT1* | *FLT3* |
| *FOLR3* | *GALNT14* | *GGH* | *GSTA1* |
| *GSTP1* | *IGFBP3* | *KDR* | *KIT* |
| *KRAS* | *LGR5* | *LRP2* | *MAP2K1* |
| *MET* | *MLH1* | *MSH2* | *MSH6* |
| *MTHFR* | *MTOR* | *NOS3* | *NRAS* |
| *NT5C2* | *NTRK1* | *OTOS* | *PALB2* |
| *PARP1* | *PDGFRA* | *PDGFRB* | *PIK3CA* |
| *PMS2* | *PTEN* | *RET* | *RICTOR* |
| *ROS1* | *RRM1* | *SEMA3C* | *SLC19A1* |
| *SLC22A2* | *SLC28A2* | *SLC29A1* | *SLC31A1* |
| *SLCO1B3* | *SOD2* | *TP53* | *TPMT* |
| *TSC1* | *TYMS* | *UGT1A1* | *VEGFA* |
| *XPC* | *XRCC1* |  |  |

附录二：体细胞变异列表

点突变

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **染色体** | **转录本号** | **外显子** | **碱基变化** | **蛋白变化** | **变异率(%)** | **cosmic** |
| *PIK3CA* | chr3 | NM\_006218 | exon20 | c.A3127G | p.M1043V | 28.35 | COSM12591 |
| *TP53* | chr17 | NM\_000546 | exon5 | c.C530T | p.P177L | 17.63 | COSM44097 |
| *CYP2D6* | chr22 | NM\_000106 | exon4 | c.T638C | p.L213P | 4.7 | COSM726953 |

插入缺失

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **染色体** | **转录本号** | **外显子** | **碱基变化** | **蛋白变化** | **变异率(%)** | **cosmic** |
| 无 | | | | | | | |

扩增融合

|  |  |
| --- | --- |
| **基因** | **结果** |
| *ALK* | 未见融合 |
| *ROS1* | 未见融合 |
| *RET* | 未见融合 |
| *HER2* | 未见扩增 |
| *MET* | 未见扩增 |

注：“─”表示该突变未有cosmic数据库记录

附录三：相关检测基因解析

|  |  |
| --- | --- |
| **基因** | **致癌机理** |
| *ABCB1 (MDR1)* | MDR1（多重耐药基因1）表达产物是[P-糖蛋白](https://www.baidu.com/s?wd=P-%E7%B3%96%E8%9B%8B%E7%99%BD&tn=44039180_cpr&fenlei=mv6quAkxTZn0IZRqIHckPjm4nH00T1YYm1P-rAcLrHf1uycdnjKh0ZwV5Hcvrjm3rH6sPfKWUMw85HfYnjn4nH6sgvPsT6KdThsqpZwYTjCEQLGCpyw9Uz4Bmy-bIi4WUvYETgN-TLwGUv3ErHD4rjRLnHn" \t "http://zhidao.baidu.com/_blank)，该蛋白有ATP依赖性跨膜转运活性，可将药物转运至细胞外，属细胞获得耐药性。肿瘤细胞多药耐药性是肿瘤化疗失败的主要原因之一。MDR作为一种广谱耐药现象，许多天然来源的抗肿瘤药物如紫杉醇，蒽环类和抗肿瘤抗生素等都易发生耐药现象。其机理为MDR1扩散及其蛋白产物过表达。几乎所有的肿瘤类型均有该基因的表达。目前发现与MDR1基因表达相关的多态性是26号外显子3435位点上的沉默突变。 |
| *ABL1* | ABL1（ c-abl oncogene 1非受体型酪氨酸激酶）是一种原癌基因。9号染色体长链的Abl基因（位置q34）与22号染色体长链BCR基因（位置q11）发生并列性易位产生新的融合基因，编码的蛋白为P210，具有增强酪氨酸激酶的活性，改变细胞蛋白质酪氨酸磷酸化水平和细胞微丝机动蛋白的功能，从而扰乱细胞内正常的信号传导途径，抑制凋亡导致慢性粒细胞性白血病（CML）。伊马替尼作为特异的abl酪氨酸激酶抑制剂，通过抑制bcr-abl活性，使得参与细胞周期、粘附骨架形成等生理过程的基因转录发生改变，引起bcr-abl+细胞分化、凋亡. |
| *AKT2* | AKT2是AKT的重要亚型之一，是重要的细胞周期调节基因和原癌基因。AKT2是PI3K信号传导通路中的重要分子，可介导PI3K依赖的细胞黏附、运动、侵袭和转移效应。转染AKT2可上调β-整合素增加乳腺癌和卵巢癌细胞的侵袭和转移。在NSCLC中，AKT2的表达是患者预后不良的生物学标志。 |
| *ALK* | ALK编码胰岛素受体超家族的成员，ALK最早是在间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）的一个亚型中被发现，因此定名为间变性淋巴瘤激酶（anaplasticlymphoma kinase，ALK）。ALK基因突变将导致肿瘤的形成。在肺癌中EML4-ALK是最常见的ALK基因重排方式，相关研究已经证明EML4-ALK通过丝裂原活化蛋白激酶-分裂原活化蛋白激酶-细胞外调节蛋白激酶、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B和Ras信号传导及转录激活因子,这3条信号通路促进肿瘤细胞的增殖、分化、抗凋亡。 |
| *BRAF* | BRAF（v-Raf小鼠肉瘤病毒致癌基因同源基因B）是原癌基因，属于RAF/mil家族成员。BRAF基因是EGFR信号通路KRAS下游的一个基因，编码MAPK通路中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。该酶将信号从RAS转导至MEK1/2，从而参与调控细胞内多种生物学过程。研究表明，BRAF在NSCLC、甲状腺癌、结直肠癌、膀胱癌等均存在不同比例的突变。这些突变主要发生于外显子15上的激活区，其中约92%位于第1799位核苷酸上（T突变为A），导致其编码的谷氨酸由结氨酸取代（V600E）。该突变可导致KRAS野生型肿瘤患者对抗体类药物如西妥昔单抗产生耐药性。 |
| *CCND1* | CCND1基因编码细胞周期蛋白D1,，该蛋白与CDK4结合后与视网膜母细胞瘤编码蛋白结合使其磷酸化，从而驱动细胞由G1期进入S期，促进细胞增殖。该蛋白仅出现在G0和G1早期，进入S期前降解，同时作为G1/S调控监测点的重要调节蛋白，过表达引发细胞周期检查点失调，使细胞异常增殖引发癌症。该基因在第4号外显子最后一个碱基存在G870A多态性，产生两种不同的带有正常功能的细胞周期蛋白，其中AA基因型表达的蛋白半衰期更长，使细胞异常增殖，影响肿瘤的易感性。 |
| *EGFR* | EGFR是膜受体酪氨酸激酶家族成员之一，当EGFR被配体激活，形成二聚体而激活酪氨酸激酶，引起细胞内多种信号通路的级联激活反应，调节相关重要基因表达，从而影响细胞的增殖、迁移、分化以及凋亡。EGFR下游的信号转导通路主要有Ras/Raf/MEK/ERLK/MAPK通路，PI3K/PDK1/Akt通路等。临床研究结果已经证实，EGFR及其信号通路的关键组分在肿瘤细胞中发生异常表达或突变，将导致肿瘤细胞的增殖和转移。因此，针对EGFR及其信号通路的靶标检测和靶向药物治疗已成为肿瘤个体化诊疗的重要手段。NCCN指南推荐对晚期NSCLC患者进行EGFR基因检测。 |
| HER2  （*ERBB2*） | HER2属于ErbB酪氨酸激酶受体家族成员之一，没有已知的配体，但能与ErbB家族的其他结合了配体的受体形成异源二聚体被激活（通常是与EGFR形成异源二聚体），而且EGFR与HER2结合形成异源二聚体比EGFR同源二聚体的活性更强。该受体调控的下游信号通路包括RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK信号通路以及PI3K-AKT-mTOR信号通路，进而调控细胞的增殖、分化与迁移。在NSCLC患者中，通过FISH检测发现HER2扩增的发生率为2%-4%（在肺腺癌中更多一些），通过免疫组化检测发现HER2过表达的发生率为13%-20%。 |
| *ERCC1* | ERCC1指切除修复内切酶非催化亚基，是一种高度保守的DNA核酸内切酶，是NER途径的限速酶。ERCC1基因的表达产物与DNA修复酶缺乏互补基因F（XPF）形成紧密的异二聚体（ERCC1-XPF）,该二聚体具有识别损伤和5′端切除的双重作用,在NER中起到限速或调节的重要作用。对卵巢癌、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌及非小细胞肺癌等的研究表明ERCC1的表达与顺铂耐受性相关。抑制ERCC1的表达可克服顺铂类药物的耐药性，提高治疗效果。 |
| *FLT1（VEGFR1）* | FLT1致癌基因属于src基因家族，与致癌基因ROS相关。该基因编码VEGFR1（血管内皮细胞生长因子受体1），VEGFR是受体酪氨酸激酶（rtk）家族成员，包含一个胞外配体结合区，七个免疫球蛋白（Ig）类似结构域，跨膜段和胞质酪氨酸激酶（TK）结构域。该蛋白在许多生理病理过程中发挥重要作用，如肿瘤恶化、糖尿病视网膜病变、风湿性关节炎和伤口愈合。可结合VEGFRA、VEGFRB和胎盘生长因子，在血管新生和血管形成中发挥重要作用，该基因在血管内皮细胞、胎盘滋养层细胞和外周血单核细胞中均有表达。 |
| *FGFR3* | FGFR3指成纤维细胞生长因子受体基因3，是一种跨膜的酪氨酸激酶受体。与FGFR1和FGFR2有相似的结构和功能。FGFR3基因也可产生不同亚型，在不同的组织中与不同的生长因子结合。研究发现在骨细胞中的FGFR3蛋白通过抑制骨化作用调节骨骼生长。该基因的另一个亚型存在于上皮细胞表面，参与形成最外层的表皮细胞。 |
| *KDR(VEGFR/VEGFR2)* | KDR即激酶插入域受体，是VEGF的三种受体之一，主要介导内皮细胞的增殖，导致血管通透性增高，阻止血管内皮细胞凋亡，与胚胎期内皮细胞的分化有关，是VEGF发挥促血管生成作用的主要功能性受体，具有明显趋化性和促分裂活性，也参与肿瘤血管生成。VEGF和KDR的表达与肿瘤分化程度和微血管密度密切相关。该基因突变可干扰内皮细胞分化，阻止新生血管形成，使8-9d的胚胎死亡。一些针对VEGF和KDR的血管生成抑制剂的药物已有研究。 |
| *KRAS* | KRAS是鼠克里斯汀肉瘤病毒致癌基因同源基因，属于ras致癌基因家族成员，该家族还包括HRAS和NRAS基因，KRAS是ras家族成员中对癌症影响最大的基因。当细胞受到外界刺激后激活EGFR等信号通路时，野生型的K-Ras被酪氨酸激酶磷酸化后短暂活化，激活该信号通路中的下游因子，而后K-Ras迅速失活。突变型K-Ras蛋白导致蛋白功能异常，在无EGFR活化信号刺激下仍处于激活状态，细胞增殖失控而癌变。K-ras基因突变发生在肿瘤恶变的早期，并且原发灶和转移灶的K-ras基因高度保持一致。KRAS基因突变占非小细胞肺癌（NSCLC）总数的20-30%，其中肺腺癌占30%～50%，肺鳞癌中不常见。KRAS基因突变主要发生在2/3/4号外显子上。 |
| *MTOR* | MTOR是雷帕霉素靶蛋白，属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在调控蛋白质合成、感受营养信号、调节细胞生长与增殖中起关键性作用。MTOR主要参与PI3K/AKT/MTOR和Akt/ASC1-TSC2/MTOR/S6K两种信号通路调控细胞生长和增殖。许多肿瘤都伴有MTOR信号通路调控异常，是肿瘤治疗的一个重要靶点。雷帕霉素及其类似物是MTOR特异抑制剂，可与KFBP12形成复合物与MTOR结合起到抑制作用。 |
| *PDGFRB* | PDGFRB是血小板衍生生长因子受体β基因，编码细胞表面酪氨酸激酶受体，属于血小板来源的生长因子家族。这些生长因子为间充质来源的细胞分裂素。属于III型酪氨酸激酶受体家族，共同的结构包括胞外区5个免疫球蛋白结构域、1个跨膜结构域，1个ATP结合位点和1个胞内亲水激酶插入域。该基因定位在5号染色体上，与集落刺激因子和巨噬细胞集落刺激因子受体基因相邻，这三个基因都与5q-综合症相关。 |
| *PIK3CA* | PIK3CA基因编码PIK3CA蛋白，属于磷脂酰肌醇-3激酶（PI3Ks）家族。PI3Ks家族参与多种信号通路，调节细胞功能。正常情况下，有其活化产生的类脂产物可作为第二信使结合并激活多种细胞内的靶蛋白，形成一个信号级联复合物，最终调节细胞的增殖、分化、存活和迁移等。在PI3Ks家族中的PI3K-Akt信号通路在人类肿瘤中失调，该通路某些成分的突变所导致的功能获得或缺失能够引起细胞转化。大量数据表明PIK3CA的突变热点集中在螺旋结构域上的E545K（9号外显子）和激酶结构域上的H1047R（20号外显子）上；这些突变能够导致PI3K的脂质激酶活性增强。 |
| *RET* | RET基因编码一个包含两种亚型的单通道跨膜蛋白，分别是RET9和RET51，与人类多种肿瘤的发生密切相关，是一种重要的癌基因。RET相关肿瘤的发病机制主要是RET基因突变和野生型RET基因的异常表达。激活的RET蛋白通过多种信号通路参与不同肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭，影响肿瘤的发生发展。RET融合在NSCLC中的发生率为1%~2%，融合的基因主要包括CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM22-RET。RET融合是独立的致癌驱动基因，可作为肺癌治疗的靶点。 |
| *RICTOR* | RICTOR（Rapamycin-insensitive companion of mTOR）是指mTOR的雷帕霉素不敏感复合体成分。mTOR是一高度保守的蛋白质，属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PIKK家族。mTOR是一种能够影响细胞体积扩张能力的蛋白质，在细胞内mTOR至少存在两种不同的复合体，mTOR与rictor蛋白结合形成雷帕霉素不敏感的复合体。该复合体能够使AKT蛋白质的氨基酸磷酸化，从而激活AKT蛋白的活性。在激素通路中调控细胞生长和存活。该基因变异可能导致细胞过度增殖，可能形成肿瘤。 |
| *ROS1* | 原癌基因ROS1表达受体酪氨酸激酶ROS。ROS1在上皮细胞的分化和区域化有重要作用：可以激活一些下游信号通路（包括PI3K-mTOR信号通路，参与细胞分化，增殖，生长和存活的调控）；是调节PTPN11磷酸化通路的活化因子；也可以磷酸化并激活转录因子STAT3去控制细胞自由生长；介导VAV3蛋白的磷酸化和激活。ROS1是一个潜在的驱动致癌基因，ROS1融合在NSCLC中发生率为1-3%。ROS1基因重排定义了NSCLC的一个特殊分子亚型，目前已经鉴定出9种不同的重排形式，其中以CD74-ROS1最为常见（42%）。 |
| *TP53* | p53是一种肿瘤抑制基因，编码的蛋白质是一种转录因子，控制细胞周期的启动。在所有恶性肿瘤中，50%以上会出现该基因的突变。细胞受损又不能得到修复时，p53蛋白参与启动细胞凋亡过程。p53基因突变后，空间构象发生改变，失去对细胞生长、凋亡和DNA修复的调控作用，p53由抑癌基因转变为癌基因，使得缺陷细胞异常增殖引发癌症。p53基因在正常情况下对细胞分裂起着减慢或监视的作用。DNA变异的程度较小，这种基因就促使细胞自我修复，若DNA变异较大p53则诱导细胞凋亡。 |

附录四：常见靶向药物相关基因解释

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **检测基因** | **靶向药物** | **用药提示（仅供参考）** |
| *AKT1* | AZD5363，MK-2206，Ipatasertib（临床II期） | Ipatasertib、MK-22062HCl 是一种高度选择性的Akt 抑制剂；AZD5363 可有效抑制Akt（Akt1/2/3）的所有亚型[1]。 |
| *ALK* | 克唑替尼、色瑞替尼、艾乐替尼（FDA 批准用于非小细胞肺癌）； | ALK 酪氨酸激酶结构域关键位点（1151Tins、L1152R、C1156Y、F1174L、L1196M、G1202R、S1206Y、G1269A）发生突变会导致对一代ALK 抑制剂克唑替尼产生耐药性，对二代ALK 抑制剂色瑞替尼和艾乐替尼敏感；对HSP90 抑制剂敏感性增加[2-4]；肺癌中，ALK 基因融合，对ALK-TKIs 药物克唑替尼、色瑞替尼、艾乐替尼敏感性增加；对EGFR-TKIs 药物埃克替尼，厄洛替尼，吉非替尼，阿法替尼敏感性降低，对HSP90 抑制剂的敏感性增加[5-14]。 |
| *BRAF* | 多靶点抑制剂：  维莫非尼（FDA 批准用于黑色素瘤）；  达拉非尼（FDA 批准用于黑色素瘤）；  瑞戈非尼（FDA 批准用于结直肠患者）；  伊马替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  舒尼替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  索拉非尼（FDA 批准用于肝癌、肾癌）；  达沙替尼（FDA 批准用于慢性粒细胞白血病）；  MEK 抑制剂：  曲美替尼（FDA 批准用于黑色素瘤）;  Cobimetinib（FDA 批准用于黑色素瘤） | 胃肠间质瘤中，BRAF 基因野生型对伊马替尼敏感性降低，对舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼敏感；BRAF p.V600E 突变对伊马替尼、舒尼替尼耐药；肺癌中，BRAF p.Y472C 突变对达沙替尼敏感性增加，p.V600E 突变对BRAF抑制剂维莫非尼、达拉非尼的敏感性增加；黑色素瘤中，p.V600 突变对BRAF 抑制剂维莫非尼、达拉非尼敏感性增加；曲美替尼是MEK 抑制剂，联合达拉非尼治疗BRAFV600E 或V600K 突变的不可手术切除的转移黑色素瘤；Cobimetinib 是MEK 抑制剂，联合维莫非尼治疗BRAF p.V600E 或p.V600K 突变的黑色素瘤[15-33]。 |
| *DDR2* | 瑞戈非尼（FDA 批准用于结直肠癌）；  达沙替尼（FDA 批准用于慢性粒细胞白血病） | 瑞戈非尼是一种激酶抑制剂，体外生化或细胞实验结果表明可以抑制DDR2 等激酶活性；个别病例报道DDR2 第18 号外显子突变S768R 对达沙替尼有效[34-36]。 |
| *EGFR* | 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼（FDA批准用于非小细胞肺癌）、埃克替尼\*；  Osimertinib（FDA 批准用于非小细胞肺癌）；  Rociletinib（临床III 期）；  HM61713（II期）；  凡德他尼（FDA 批准用于髓质型甲状腺癌）  帕尼单抗（FDA 批准用于结直肠癌）；  西妥昔单抗（FDA 批准用于结直肠癌）；  尼妥珠单抗（CFDA 批准用于鼻咽癌，头颈部实体瘤） | 肺癌中，EGFR 基因野生型、外显子20 插入突变，对第一代EGFR TKIs 药物（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼）感性降低；EGFRp.L861Q 突变、p.L858R 突变、p.A763\_Y764insFQEA 突变、p.G719A/C/S 突变、外显子19 插入或缺失、外显子18、19、21 突变，对EGFR TKIs 药物敏感性增加；EGFR 基因p.T790M 突变，对第一代EGFR-TKIs 药物敏感性降低（厄洛替尼、埃克替尼、吉非替尼）；对第三代EGFR TKIs 药物（Osimertinib，Rociletinib）敏感性增加；凡德他尼是一种多靶点（EGFR、RET、VEGFR2等）激酶抑制剂；尼妥珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗是EGFR 的单克隆抗体[37−53]。 |
| *FGFR1* | 普纳替尼（FDA 批准用于慢性粒细胞白血病） | 体外实验表明FGFR1 扩增可能对FGFR 抑制剂（如普纳替尼）敏感。 |
| *HER2* | 阿法替尼（FDA 批准用于非小细胞肺癌）；  拉帕替尼（FDA 批准用于乳腺癌）；  曲妥珠单抗（FDA 批准用于乳腺癌、胃癌）；  帕妥珠单抗（FDA 批准用于乳腺癌） | 在乳腺癌中，HER2 基因扩增对曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼敏感性增加；在胃癌中，HER2 基因扩增对曲妥珠单抗敏感性增加；阿法替尼是EGFR 和HER2 酪氨酸激酶的强效、不可逆的双重抑制剂，可以使用阿法替尼治疗HER2 突变的非小细胞肺癌患者[59−63]。 |
| *KIT* | 阿西替尼（FDA 批准用于肾细胞癌）；  瑞戈非尼（FDA 批准用于结直肠癌）；  帕唑帕尼（FDA 批准用于肾癌、软组织瘤）;  达沙替尼（FDA 批准用于慢性粒细胞白病）；  伊马替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  舒尼替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  索拉非尼（FDA 批准用于肝癌、肾癌） | 胃肠道间质瘤中，KIT 基因野生型，对伊马替尼敏感性降低；对舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、达沙替尼敏感；外显子11 突变，对伊马替尼、索拉非尼敏感，对舒尼替尼敏感性降低；外显子13 突变对伊马替尼、舒尼替尼敏感；外显子14 突变，伊马替尼对次生突变耐药，对舒尼替尼敏感；外显子17 突变，原发性突变对伊马替尼敏感，次生突变对伊马替尼、舒尼替尼耐药；外显子9 突变，对伊马替尼敏感性中等，剂量需由400mg 增加至800mg，对舒尼替尼、索拉非尼敏感；黑色素瘤中，KIT 基因p.W557R、p.V559A、p.V559D、p.L576P、p.K642E 突变对KIT 抑制剂敏感性增加，p.D816H 突变对KIT 抑制剂敏感性降低；胸腺癌中，KIT 基因p.Y553N、p.E490K、p.W557R、p.V559A、p.L576P、p.H697Y 突变、p.V560、p.P577\_D579 缺失对伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼可能敏感性增加；p.D820E突变对索拉非尼、达沙替尼敏感性增加，对伊马替尼、舒尼替尼可能敏感性降低；阿西替尼和帕唑帕尼是多靶点（KIT、PDGFR、VEGFR1/2/3）酪氨酸激酶抑制剂[65−75]。 |
| *KRAS* | EGFR 抑制剂：  吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼（FDA 批准用于非小细胞肺癌）；  EGFR 单抗：  帕尼单抗（FDA 批准用于结直肠癌）；  西妥昔单抗（FDA 批准用于结直肠癌）；  MEK 抑制剂：  司美替尼（临床III期） | 结直肠癌中，野生型对EGFR 抗体类药物（西妥昔单抗、帕尼单抗）可能有效；密码子12、13、61 突变导致KRAS 信号通路持续激活，可能无法从EGFR 抗体类药物获益；结直肠癌中，KRAS 基因p.G13D 突变可以从西妥昔单抗、帕尼单抗联合化疗治疗中获益，也有证据表明KRAS p.G13D 突变对帕尼单抗的敏感性降低；肺癌中，密码子12、13、61 突变对EGFR TKI 药物（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼）的敏感性降低；甲状腺癌中，KRAS 基因p.G13R/S/D、p.G12A/C/D/R/S/V、p.Q61K/L/P/R、p.A146V突变对结合放射性碘治疗的MEK 抑制剂曲美替尼可能敏感性增加[76-83]。 |
| *MET* | 克唑替尼（FDA 批准用于非小细胞肺癌）；  卡博替尼（FDA 批准用于髓质型甲状腺癌）； | MET 基因扩增，对MET TKI 类药物克唑替尼、卡博替尼敏感性增加，对EGFR TKIs 药物（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼）敏感性降低[86−90]。 |
| *NRAS* | MEK 抑制剂：  司美替尼（临床III 期）；  EGFR 单抗：  帕尼单抗（FDA 批准用于结直肠癌）;  西妥昔单抗（FDA 批准用于结直肠癌） | 结直肠癌中，NRAS 基因野生型对西妥昔单抗、帕尼单抗（EGFR 抗体）敏感性增加；黑色素瘤中，NRAS 基因p.Q61E/K/L/P/R/H 突变对MEK 抑制剂（曲美替尼、司美替尼）敏感性增加[91-96]。 |
| *PDGFRA* | 帕唑帕尼（FDA 批准用于晚期肾癌、软组织瘤）；  伊马替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  舒尼替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  索拉非尼（FDA 批准用于肝癌、肾癌）；  瑞戈非尼（FDA 批准用于结直肠癌）；  达沙替尼（FDA 批准用于慢性粒细胞白血病） | 胃肠道间质瘤中，PDGFRA 基因野生型，对伊马替尼敏感性降低，对舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、达沙替尼敏感；外显子12、14、18（除D842V）突变对伊马替尼、舒尼替尼等敏感性增加；外显子18p.D842V 突变对伊马替尼、舒尼替尼敏感性降低；帕唑帕尼是多靶点（KIT、PDGFR、VEGFR1/2/3）酪氨酸激酶抑制剂[97−100]。 |
| *PIK3CA* | PI3K 抑制剂，GDC-0941（临床II 期）；  EGFR 单抗：  帕尼单抗（FDA 批准用于结直肠癌）；  西妥昔单抗（FDA 批准用于结直肠癌） | 临床前研究表明PIK3CA 基因突变可能导致对PI3K 抑制剂敏感；有研究报告，肺癌中PIK3CA 激活性突变（p.E542K、p.E545K、p.E545Q、p.H1047L、p.H1047R）导致对EGFR TKI 耐药[101−103]。 |
| *PTEN* | mTOR 抑制剂：  替西罗莫司（FDA 批准用于肾癌）;  依维莫司\*（FDA 批准用于预防肾移植和肝移植手术后的排斥应）；  EGFR单抗：  西妥昔单抗（FDA 批准用于结直肠癌） | 结直肠癌中，PTEN 失活突变可能导致西妥昔单抗耐药；体外实验表明PTEN 失活突变对PI3K-AKT 抑制剂和mTOR 抑制剂（如替西罗莫司、依维莫司）敏感[104-108]。 |
| *RET* | 凡德他尼（FDA 批准用于髓质型甲状腺癌）；  卡博替尼（FDA 批准用于甲状腺癌）；  舒尼替尼（FDA 批准用于胃肠道间质瘤）；  索拉非尼（FDA 批准用于肝癌、肾癌） | 甲状腺癌中，RET 基因p.C634、p.M918T 突变或融合时，使用凡德他尼可提高无进展生存期；非小细胞肺癌中，临床试验研究表明，RET 基因融合时，对卡博替尼和凡德他尼敏感；索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼是多靶点激酶抑制剂，RET 是靶点之一[109-112]。 |
| *ROS1* | 克唑替尼（FDA 批准用于非小细胞肺癌）； | 肺癌中，ROS1 基因融合，对克唑替尼（ALK、MET、ROS1 抑制剂）类药物敏感性增加；对厄洛替尼、吉非替尼敏感性降低[113−115]。 |
| *TSC1* | mTOR 抑制剂：  替西罗莫司（FDA 批准用于肾癌）;  依维莫司\*（FDA 批准用于预防肾移植和肝移植手术后的排斥反应） | 膀胱癌中，TSC1 基因p.E636 移码突变对mTOR 抑制剂替西罗莫司、依维莫司敏感性增加[118-119]。 |
| *MSI/MMR* | PD-1 Keytruda（pembrolizumab）（FDA 批准用于实体瘤） | 微卫星不稳定性高的癌症：  用于治疗不可切除的或转移性的，存在微卫星不稳定性高（MSI-H）或错配修复缺陷的成人和儿科病人。包括在治疗后进展但没有令人满意的可替代的治疗方案实体肿瘤、或利用氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的结直肠癌。 |

# 附录五：检测流程

1. 检测内容：组织样本基因检测

肿瘤DNA来自肿瘤细胞，携带原位肿瘤和转移病灶的基因变异信息，已成为新一代的肿瘤标志物。

1. 技术方法：

本次检测采用目标区域捕获结合高通量测序技术，通过提取组织中DNA，对受检者临床用药86个基因编码区及其

邻近±10bp内含子区变异（包括点突变、小的插入缺失、融合）进行分析，本项技术的检测灵敏度和特异性均达到95%

以上。

1. 检测技术：二代测序技术
2. 检出下限值：0.05%
3. 检测流程：

组织样本DNA提取 –> 专利文库制备 –> 深度测序 –> 癌症大数据分析

1. 技术局限性：

本次检测只针对DNA水平，不涉及RNA水平以及蛋白水平的检测。组织样本中的DNA是包含大部分肿瘤DNA和正

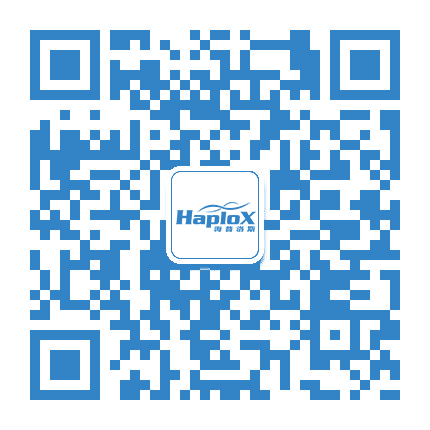
常细胞gDNA，由于组织样本对DNA进行福尔马林固定，DNA会有不同程度的损失，而且组织本身存在肿瘤异质性

的问题 ,所以没有检出不代表就一定没有突变。

|  |
| --- |
| 声明： |
| ${detect\_process\_declaration} |

# 参考文献

1. Janku F, Hong D S, Fu S, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors[J]. Cell reports, 2014, 6(2): 377-387.
2. Gilbert M R, Dignam J J, Armstrong T S, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(8): 699-708.
3. Chinot O L, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(8): 709-722.
4. Beug S T, Beauregard C E, Healy C, et al. Smac mimetics synergize with immune checkpoint inhibitors to promote tumour immunity against glioblastoma[J]. Nature Communications, 2017, 8.
5. Katayama R, et al Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(18): 7535-7540
6. Katayama R, et al Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers Science translational medicine, 2012, 4(120): 120ra17-120ra17
7. Lipson, D, et al Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies Nature medicine, 2012, 18(3): 382-384
8. Doebele R C, et al Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer Clinical Cancer Research,2012, 18(5): 1472-1482
9. Sasaki T, et al The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK- translocated cancers Cancer Research, 2010, 70(24): 10038-10043
10. Choi Y L, et al EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors New England Journal of Medicine, 2010, 363(18): 1734-1739
11. Kim D W, et al Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial[C]//ASCO Annual Meeting Proceedings 2014, 32(15\_suppl): 8003
12. Shaw A T, et al Clinical features and outcome of patients with non–small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J] Journal of clinical oncology, 2009,27(26): 4247-4253
13. Sequist L V, et al Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non–small-cell lung cancer[J] Journalof Clinical Oncology, 2010: JCO
14. Socinski M A, et al A multicenter phase II study of ganetespib monotherapy in patients with genotypically defined advanced non–small cell lung cancer[J]Clinical cancer research, 2013, 19(11): 3068-3077
15. Hofman V, et al Usefulness of Immunocytochemistry for the Detection of the BRAF V600E Mutation in Circulating Tumor Cells from Metastatic Melanoma Patients Journal of Investigative Dermatology, 2013, 133(5): 1378-1381
16. Corcoran R B, et al EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib Cancer discovery, 2012, 2(3): 227-235
17. Shi H, et al Melanoma whole-exome sequencing identifies V600EB-RAF amplification mediated acquired B-RAF inhibitor resistance Nature communications,2012, 3: 724
18. De Roock W, et al Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis The lancet oncology, 2010, 11(8):
19. Flaherty K T, et al Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations New England Journal of Medicine, 2012, 367(18):1694-1703
20. Gautschi O, et al A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(10): e23-e24
21. Heidorn, S J, et al Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF Cell, 2010, 140(2): 209-221
22. Joensuu H, et al Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study British journal of cancer, 2011, 104(11): 1686-1690
23. Kopetz S, et al Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance Journal of Clinical Oncology, 2010,
24. Prahallad A, et al Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR Nature, 2012, 483(7388): 100-103
25. Rubinstein J C, et al Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032 J Transl Med, 2010, 8(67): 10
26. Sen, B, et al Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib Science translational medicine, 2012, 4(136): 136ra70-136ra70
27. Sosman J A, et al Survival in BRAF V600–mutant advanced melanoma treated with vemurafenib New England Journal of Medicine, 2012, 366(8):707-714
28. Heinrich M C, et al Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor[J] Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(33): 5352-5359
29. Kindler H L, et al Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial[C] ASCO Annual Meeting Proce
30. Demetri G D, et al Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J] The Lancet, 20
31. Flaherty K T, et al Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J] New England Journal of Medicine, 2012, 367(2): 107-114
32. Falchook G S, et al Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial[J] The lancet oncology, 2012, 13(8): 782-789
33. Long G V, et al Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma[J] New England Journal of Medicine, 2014, 371(20):1877-1888
34. Hammerman P S, et al Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer[J] Cancer discovery, 2011,1(1): 78-89
35. Day E, et al Inhibition of collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib, nilotinib and dasatinib[J] European journal of pharmacology, 2008, 599(1): 44-53
36. Pitini V, et al Response to dasatinib in a patient with SQCC of the lung harboring a discoid-receptor-2 and synchronous chronic myelogenous leukemia[J] Lung Cancer, 2013, 82(1): 171-172
37. Costa C, et al The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial Clinical Cancer Research, 2014, 20(7): 2001-2010
38. Fukuoka M, et al Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cance
39. Maemondo M, et al Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR New England Journal of Medicine, 2010, 362(25):2380-2388
40. Mitsudomi T, et al Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial The lancet oncology, 201
41. Mitsudomi, et al Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer FEBS journal, 2010, 277(2): 301-308
42. Oxnard G R,et al Brief report: screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotypingJournal of Thoracic Oncology, 2012,7(6): 1049
43. Rosell 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, randomized phase 3 trial The lancet oncolo
44. Sequist, et al Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors”Science translational medicine 2011, 3(75):75ra26-75ra26
45. Sequist, et al Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(27): 3327-3334
46. Zhou, et al Erlotinib versus chemotherapy as firstline treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study The lancet oncology, 2011,
47. Su, et al Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non–small-cell lung cancer Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(4): 433-440
48. Yasuda, et al EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications”The lancet oncology, 2012,13(1): e23-e31
49. Chen, et al EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas The oncologist, 2012,17(7): 978-985
50. Zhou, et al Erlotinib versus chemotherapy as firstline treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study The lancet oncology, 2011.
51. Soria J C, et al Phase I safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of BMS-599626 (AC480), an oral pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors Annals of Oncology, 2011: mdr137
52. Stasi I, et al Second generation tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer Translational Respiratory Medicine 2014, 2(1): 2
53. Majem M, et al An update on molecularly targeted therapies in second- and third-line treatment in non-small cell lung cancer: focus on EGFR inhibitors and anti-angiogenic agents Clinical & Translational Oncology, 2013, 15(5): 343-357
54. Gozgit J M, et al Ponatinib (AP24534), a multitargeted pan-FGFR inhibitor with activity in multiple FGFR-amplified or mutated cancer models Mol Cancer Ther, 2012, 11(3): 690-699
55. Bai A, et al GP369, an FGFR2-IIIb-specific antibody, exhibits potent antitumor activity against human cancers driven by activated FGFR2 signaling Cancer Res, 2010, 70(19): 7630-7639
56. Kalinec G, et al GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours Nature, 1989, 340(6236): 692-696
57. Landis CA, et al Mutated alpha subunit of the Gq protein induces malignant transformation in NIH 3T3 cells Mol Cell Biol, 1992, 12(10): 4687-4693
58. Van Raamsdonk C D, et al Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi Nature, 2009, 457(7229): 599-602
59. Wolff A C, Hammond M E H, Hicks D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. Journal of clinical oncology, 2013, 31(31): 3997-4013.
60. Burstein, et al Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer Journal of clinical oncology, 2010, 28(8): 1301-1307
61. De Greve J, et al Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu Lung Cancer, 2012, 76(1): 123-127
62. Arcila, et al Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas Clinical Cancer Research, 2012, 18(18): 4910-4918
63. Julien M, et al Lung Cancer That Harbors a HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2013, 1-8
64. Nikiforov Y E, et al Molecular diagnostics of thyroid tumors Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(5): 569-77
65. Buti S, et al Impressive response with imatinib in a heavily pretreated patient with metastatic c-KIT mutated thymic carcinoma Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(33): e803-e805
66. Carvajal R D, et al Panageas et al KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma Jama, 2011, 305(22): 2327-2334
67. Corless C L, et al Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 J Clin Oncol 2010,
68. Disel, et al Promising efficacy of sorafenib in a relapsed thymic carcinoma with C-KIT exon 11 deletion mutation Lung Cancer, 2011, 71(1): 109-112
69. Joensuu H F, et al Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study British journal of cancer, 2011, 104(11): 1686-1690
70. Kong Yan, et al Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma Clinical Cancer Research, 2011, 17(7): 1684-1691
71. Park, et al Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia Leukemia research, 2011, 10: 1376-1383
72. Terheyden, et al Response to imatinib mesylate depends on the presence of the V559A-mutated KIT oncogene Journal of Investigative Dermatology, 2010, 130(1): 314-316
73. Y Zhu, et al Response to sunitinib in Chinese KIT-mutated metastatic mucosal melanoma ASCO Annual Meeting, 2009
74. Minor D R, et al Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1457-1463
75. Guo T, et al Sorafenib inhibits the imatinib-resistant KIT T670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumor Clin Cancer Res, 2007, 13(16):4874-81
76. Bokemeyer C, et al Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study Annals of Oncology, 2011, 22(7): 1535-1546
77. De Roock, et al Effiects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis The lancet oncology, 2010, 11(8): 75
78. Douillard, et al Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.J Clin Oncol.
79. Peeters, et al Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer Journal of Clinical Oncology,
80. Van C, et al Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status Journal of Clinical Oncology,
81. Kumar S S, et al KRAS G13D mutation and sensitivity to cetuximab or panitumumab in a colorectal cancer cell line model[J] Gastrointestinal cancer research: GCR, 2014, 7(1): 23
82. Tural D, et al Association KRAS G13D tumor mutated outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J] Hepato-gastroenterology, 2012, 60(125): 1035-1040
83. Kishiki T, et al Impact of genetic profiles on the efficacy of anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal cancer with KRAS mutation[J] Oncology reports, 2014, 32(1): 57-64
84. Caroline M E, et al MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(48): 20411–20416
85. Marks J L, et al Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma Cancer Research, 2008, 68(14): 5524-5528
86. Go, et al High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer Journal of Thoracic Oncology, 2010, 5(3): 305-313
87. Ou, et al Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification Journal of Thoracic Oncology,
88. Sequist, et al Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors Science translational medicine, 2011, 3(75):75ra26-75ra26
89. Tanizaki, et al MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to MET alterations Journal of Thoracic Oncology 2011, 6(10): 1624-1631
90. Turke Alexa B, et al Preexistence and Clonal Selection of MET Amplification in EGFR Mutant NSCLC Cancer cell, 2010, 17(1): 77-88
91. Ascierto Paolo A, et al MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non- randomised, open-label phase 2 study The lancet oncology, 2013, 14(3): 249-256
92. De Mattos-Arruda, et al Development of molecular biomarkers in individualized treatment of colorectal cancer Clinical colorectal cancer, 2011, 10(4):279-289
93. De Roock, et al Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis The lancet oncology, 2010, 11(8): 75
94. Hatzivassiliou, et al RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth Nature, 2010, 464(7287): 431-435
95. Ho, et al Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer New England Journal of Medicine, 2013, 368(7): 623-632
96. Nazarian, et al Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or NRAS upregulation Nature, 2010, 468(7326): 973-977
97. Demetri G D, et al Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet, 2013, 381
98. Heinrich MC, et al Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor J Clin Oncol, 2008, 26(33): 5352-5359
99. Kindler H L, et al Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial 2011, ASCO Annual Meeting
100. Schittenhelm M M, et al Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies Cancer Res, 2006,
101. Liao X, et al Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal- cancer survival N Engl J Med, 2012, 367(17): 1596-1606
102. Courtney K D, Corcoran R B, Engelman J A The PI3K pathway as drug target in human cancer[J] Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(6): 1075-1083
103. Sequist L V, et al Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J] Science transla- tional medicine, 2011,3(75): 75ra26-75ra26
104. Neshat M S, et al Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR[J] Proceedings of the National Academy of Sciences,2001, 98(18): 10314-10319
105. Laurent-Puig P, et al Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer[J] Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(35): 5924-5930
106. Loupakis F, et al PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer[J] Journal of Clinical Oncology, 2009,
107. Sartore-Bianchi A, et al Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer[J] PloS one, 2009, 4(10): e7287
108. De Roock W, et al KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer Lancet Oncol, 2011, 12(6): 594-603
109. Drilon A, et al Response to Cabozantinib in patients with RET fusion- positive lung adenocarcinomas Cancer Discov, 2013, 3(6): 630-635
110. Gautschi, et al A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib Journal of Thoracic Oncology, 2013, 8(5): e43-e44
111. Lam, et al Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(14): 2323-2330
112. Takeuchi, et al RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer Nature medicine, 2012, 18(3): 378-381
113. Yasuda, et al Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1- translocated lung cancer Journal of thoracic oncology: official publication of the International Ass
114. Bergethon, et al ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers Journal of clinical oncology, 2012, 30(8): 863-870
115. Davies, et al Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non杝mall cell lung cancer Clinical cancer research, 2012, 18(17): 4570-4579
116. Metcalfe, et al Hedgehog fights back: mechanisms of acquired resistance against Smoothened antagonists Cancer research 2011, 71(15): 5057-5061
117. Rudin, et al Vismodegib Clinical Cancer Research, 2012, 18(12): 3218-3222
118. Iyer, et al Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity Science, 2012, 338(6104): 221-221
119. Sjödahl G, et al A systematic study of gene mutations in urothelial carcinoma; inactivating mutations in TSC2 and PIK3R1 PLoS One, 2011, 6(4): e18583



深圳市南山区高新北区松坪山路1号源兴科技大厦南座1106号

www.haplox.com

0755-86720219 0755-86574950

info@haplox.com