



基因科技 造福人类

肿瘤个体化诊疗基因检测

受检者：XP

报告编号：

收样日期：

报告日期：2017-04-14

华大基因肿瘤检测能力认证

卫计委首批试点单位

2015年3月27日，国家卫生计生委医政医管局发布了第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床试点单位名单。其中，深圳华大临床检测中心和天津华大基因医学检验所入选。



卫生部室间质评双百分通过

深圳华大临床检测中心和天津华大基因医学检验所双双满分通过 2015 年全国肿瘤与治疗高通量测序检测（体细胞突变）和（胚系突变）室间质评。



▶ **体细胞突变**
华大基因同时满足：
· 满分通过检测基因数最多（≥40个）
的评分范畴（全国仅4家）
· 双机构均具备肿瘤高通量试点资格
（注：华大提交的可检测体细胞突变基因数为108个）



▶ **胚系突变**
华大基因同时满足：
· 满分通过检测基因数最多（≥20个）
的评分范畴（全国仅19家）
· 双机构均具备肿瘤高通量试点资格
（注：华大提交的可检测胚系突变基因数为45个）

华大医学实验室 专业权威更放心



深圳华大临床检测中心医疗机构执业许可证



天津华大医学检验所医疗机构执业许可证



武汉华大医疗机构执业许可证



ISO9001：
2008质量管理体系认证



ISO14001：
2004环境管理体系认证



OHSAS18001：
2007职业健康安全管理体系认证

| 送样信息 | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------|----------------------------|------|
| 姓名 | 性别 | 年龄 | 诊断结果 | 样本类型 |
| XP | | | 结直肠癌 | |
| 既往检测结果及用药史 | | | | |
| | | | | |
| 送检人 | 送检科室 | 送检医院 | 联系方式 | 送检日期 |
| | | | | |
| 检测内容 | | | | |
| 此项检测对委托人基因组中与癌症最密切相关的基因进行检测，并根据已有的知识提供科学解读，为肿瘤患者进一步的临床检测、治疗、预防和监测提供参考。 | | | | |
| 检测结果 | | | | |
| 在本次受检的基因中，共有 24 个基因发生变异，变异位点 25 处；其中可能与药物疗效相关的基因变异 4 处。不排除受检者携带了检测范围之外的基因变异。 | | | | |
| 靶向药物解读 | | | | |
| 基因变异 | 用药提示 | 药物状态 | 临床试验 | |
| DDR2-p.R839H | 瑞戈菲尼（药物靶点突变） | FDA 批准（结直肠癌） | NCT02664077 NCT02425683 | |
| PTCH1-p.P1249fs | 维莫德吉（可能敏感） | FDA 批准（其它癌种） | NCT02465060 NCT02091141 | |
| FBXW7-p.W366X | 依维莫司等 mTOR 抑制剂（可能敏感） | FDA 批准（其它癌种） | NCT02890069 NCT02389309 | |
| FBXW7-p.W366X | Entinostat（可能敏感） | 临床期药物 | NCT02780804 NCT02909452 | |
| APC-p.Q1429* | 端锚聚合酶抑制剂 （G007-LK/G244-LM）（可能敏感） | 临床前药物 | / | |
| 化疗药物解读 | | | | |
| 药物名称 | 药物疗效 | 药物状态 | | |
| 卡培他滨 | 毒性风险可能较低 | NCCN 推荐（结直肠癌） | | |
| 氟尿嘧啶 | 可能疗效较差但毒性风险较低 | NCCN 推荐（结直肠癌） | | |
| 伊立替康 | 可能毒性风险较低 | NCCN 推荐（结直肠癌） | | |
| 奥沙利铂 | 可能生存期较长但毒性风险较高 | NCCN 推荐（结直肠癌） | | |
| 硫嘌呤，硫唑嘌呤，硫鸟嘌呤 | 可能毒性风险较低 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 顺铂、卡铂 | 疗效和毒性风险均存在矛盾结论 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 环磷酰胺 | 可能疗效较好且毒性风险较低 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 多柔比星 | 可能毒性风险较低 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 表柔比星 | 可能药物响应性较好且毒性风险较低 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 甲氨蝶呤 | 可能药物响应性较好且毒性风险较低 | FDA 批准（其它癌种） | | |
| 说明 | | | | |

1. 本检测结果仅对本次送样负责。
2. 本检测报告为科研性质报告，所得结论来自于目前世界上最前沿的科学研究进展，此报告仅为肿瘤患者进一步的临床检测、治疗、预防和监测提供参考。具体用药方案，请咨询主治医生进行决定。
3. 检测只针对 DNA 水平，包括点突变、小片段插入或缺失。
4. 本中心对本检测结果保留最终解释权，如有疑义，请在收到结果后的 7 个工作日内与我们联系。

| | | |
|-----|-----|------------|
| 检测者 | 审核者 | 报告日期 |
| | | 2017-04-14 |

第一章 检测结果

| SNV | | | | |
|--------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| Gene | Alteration | AA Change | Alteration type | Frequency |
| APC | c.C694T | p.R232X | 终止密码子获得突变 | 3.61% |
| FBXW7 | c.G1097A | p.W366X | 终止密码子获得突变 | 7.26% |
| ABCB1 | c.G2995A | p.A999T | 错义突变 | 2.96% |
| DDR2 | c.G2516A | p.R839H | 错义突变 | 4.48% |
| ETS1 | c.G1226A | p.R409H | 错义突变 | 9.87% |
| ICK | c.G340A | p.A114T | 错义突变 | 3.78% |
| PIK3CA | c.G278A | p.R93Q | 错义突变 | 6.94% |
| RUNX1 | c.G530A | p.R177Q | 错义突变 | 6.25% |
| SMAD4 | c.G1487A | p.R496H | 错义突变 | 4.93% |
| TAF1 | c.C2605T | p.R869C | 错义突变 | 7.88% |
| INDEL | | | | |
| Gene | Alteration | AA Change | Alteration type | Frequency |
| APC | c.2103delG | p.M701fs | 移码突变 | 3.35% |
| ARID1A | c.666delC | p.Y222fs | 移码突变 | 8.49% |
| BRD2 | c.1639delG | p.G547fs | 移码突变 | 6.84% |
| CDH1 | c.371_372insC | p.R124fs | 移码突变 | 4.22% |
| EPPK1 | c.6044delG | p.G2015fs | 移码突变 | 6.11% |
| LRRK2 | c.4907_4908insA | p.S1636fs | 移码突变 | 8.26% |
| MECOM | c.1842delA | p.K614fs | 移码突变 | 3.40% |
| MSH2 | c.681delA | p.R227fs | 移码突变 | 9.18% |
| NBN | c.1651delA | p.R551fs | 移码突变 | 7.16% |
| PTCH1 | c.3747delC | p.P1249fs | 移码突变 | 9.96% |
| RGS12 | c.3526delA | p.K1176fs | 移码突变 | 5.81% |
| SETD2 | c.5438delA | p.N1813fs | 移码突变 | 5.08% |
| TEAD2 | c.883delC | p.H295fs | 移码突变 | 10.02% |
| TMEM60 | c.231delA | p.K77fs | 移码突变 | 9.72% |
| XYLT2 | c.1578delC | p.Y526fs | 移码突变 | 12.19% |

第二章 重要基因变异解析

1.基因变异详细解析

| 基因变异 | 详细描述 |
|----------------------|---|
| APC-p.R232X+p.M701fs | <p>APC 基因编码一种抑癌蛋白，作为 Wnt 信号通路中的一种拮抗剂发挥作用；同时还参与其它程序如细胞粘附和迁移、细胞凋亡、转录激活等。</p> <p>APC 基因的缺陷可能会引起家族性腺瘤性息肉病-一种常染色体显性癌前疾病且很容易恶化。疾病相关的突变通常集中在一个区域且导致截短蛋白的产生。APC 的体细胞突变也与散发性结直肠癌相关，而且通常是肿瘤发生的起始事件（ PMID：11978510；10737795）。</p> <p>该受检者中检测到 APC 的终止密码子获得突变，会导致产生截短蛋白。</p> <p>APC-p.R232X 突变在大肠癌中有过报道，FATHMM 功能预测显示其可能是有害突变(score 0.89)（cosmic）。</p> |
| FBXW7-p.W366X | <p>泛素-蛋白酶体系是蛋白降解的一个重要调控系统，细胞分裂中发挥重要作用。Fbxw7 是 F-box 家族成员之一，F-box 是泛素连接酶 SCF 的底物识别组分，介导几种癌蛋白如细胞周期蛋白 E1、c-Myc 等的泛素依赖的蛋白水解。FBXW7 在肿瘤发生发展过程中可能作为一个抑癌基因发挥作用（ PMID：26886596）。</p> <p>在该受检者中检测到 FBXW7 的终止密码子获得突变 FBXW7-p.W366X，导致其蛋白编码提前终止，可能会影响其正常蛋白功能。</p> |
| DDR2-p.R839H | <p>DDR2 编码一种受体酪氨酸激酶，可以被胶原蛋白而不是肽类生长因子激活；对其下游信号通路还研究不多，可能是通过 SRC 和 STAT 信号通路发挥作用；类似于整合素受体，DDR2 可能在调控细胞与胞外基质的相互作用中发挥作用。</p> <p>该受检者中检测到 DDR2-p.R839H 突变，是其 839 号密码子由精氨酸突变为组氨酸，位于 19 号外显子；该突变在其它癌种中有过报道（ PMID：23917401），FATHMM 功能预测显示其可能是有害突变(score 1.00)（cosmic）。</p> |
| ETS1-p.R409H | <p>ETS1 基因编码转录因子 ETS 家族成员之一，其存在一个保守的 ETS DNA 结合区域，以此来识别目标基因的 GGAA/T 序列。该编码蛋白可能作为很多基因的转录激活子或抑制因子，参与细胞衰老死亡以及肿瘤发生。</p> <p>该受检者中检测到 ETS1-p.R409H 突变，是其 409 号密码子由精氨酸突变为组氨酸，位于 8 号外显子；该突变在乳腺癌中有过报道（TCGA），FATHMM 功能预测显示其可能是有害突变(score 0.99)（cosmic）。</p> |
| PIK3CA-p.R93Q | <p>PIK3CA 编码磷脂酰肌醇（-3）激酶的催化亚基，参与受体酪氨酸激酶如 EGFR/ERBB2 等驱动的信号通路。活化的 PI3K 包含一个 85kDa 的调节亚基和 110kDa 的催化亚基，PI3K 活化后将 PIP2 转化为 PIP3，继而增强 AKT 的磷酸化水平及激活下游 mTOR 信号通路。PI3K/AKT/mTOR 信号通路通过调控细胞生长、增殖、代谢及细胞重组来促进肿瘤发生（ PMID：16453012）。PIK3CA 突变可能参与结肠癌、神经胶质瘤、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和肺癌等的发生发展（ PMID：15016963）。</p> <p>该受检者中检测到 PIK3CA-p.R93Q 突变，是其 93 号密码子由精氨酸突变为谷</p> |

| | |
|-----------------|---|
| | <p>氨酰胺,位于 2 号外显子 ;该突变在子宫内膜癌中有过报道(PMID :21266528 ; 22653804) , FATHMM 功能预测显示其可能是有害突变(score 0.99) (cosmic) 。</p> |
| SMAD4-p.R496H | <p>SMAD4 基因编码一种信号转导蛋白,是下游 TGF-β信号通路上的中枢调控因子,通过与上游受体的相互作用调控下游的转录输出。TGF-β信号通路在肿瘤发生发展及转移过程中均发挥重要作用。SMAD4 由 2 个通过连接蛋白连接在一起的结构域组成。MAD 同源结构域 1 (MH1) 就是 N 端的 DNA 结合域, MAD 同源结构域 2 (MH2) 就是 C 端与上游受体结合调控齐聚反应和反式激活的结构域,使其具备特异性和选择性(PMID :15774796 ;18662538 ;12809600)。SMAD4 突变与多种遗传性肿瘤倾向综合症相关如青少年息肉病综合症、遗传性毛细血管扩张(HHT)综合症等相关。在肿瘤如结直肠癌、胰腺癌等中也有报道 (PMID : 15774796 ; 10340381)。研究表明, SMAD4 C 端的 MH2 区域是致瘤性失活突变的靶点,该区域的突变能够破坏 RSMAD 的齐聚反应,进而破坏正常的信号通路 (PMID : 25893305 ; 12809600)。SMAD4-p.R496H 突变位于 MH2 区域,功能预测显示其可能是有害突变 (PMID : 23139211) ,在大肠癌中有过报道 (PMID : 22810696 ; 23139211)</p> |
| TAF1-p.R869C | <p>RNA 聚合酶 II 启动转录需要 70 多种多肽的活性,协调这些蛋白活性的是转录因子 TFIID, TFIID 结合核心启动子将聚合酶定位到正确位置,为转录复合体的组装提供支架及传输调控信号。TFIID 由 TATA 结合蛋白 (TBP) 和一组进化上保守的蛋白即 TBP 相关因子 (TAFs) 组成, TAFs 可能作为共激活剂帮助启动子识别或修饰通用转录因子来促进转录复合体组装和转录启动,参与基础转录。TAF1 基因编码 TFIID 最大的亚单位,该亚单位能够结合包含转录起始位点的中心启动子序列,还能结合激活子和其它转录调控子,这种结合能够影响转录起始的几率。该亚单位在 N 和 C 端包含 2 个独立的蛋白激酶域,但也具有乙酰转移酶活性,能够作为一个泛素-激活/共轭酶。该基因的突变可能会引起肌张力障碍,一种伴 X 染色体连锁遗传的疾病。</p> <p>该受检者中检测到 TAF1-p.R869C 突变,是其 869 号密码子由精氨酸突变为半胱氨酸,位于 17 号外显子 ;该突变在其它癌种中有过报道(TCGA) , FATHMM 功能预测显示其可能是有害突变(score 0.91) (cosmic) 。</p> |
| ARID1A-p.Y222fs | <p>ARID1A 基因编码 SWI/SNF 家族成员之一,该家族成员具有解旋酶和 ATP 酶活性,通过改变目标基因周围的核染色质结构调控其转录。它包含 2 个保守区域:一个是 DNA 结合区域,能够特定的绑定富含 AT 的 DNA 序列;一个是可以促进糖皮质激素受体依赖性的转录激活的 C 末端。该编码编码赋予 SNF/SWI 复合体特异性,通过蛋白-DNA 或蛋白-蛋白相互作用将 SNF/SWI 复合体聚集到靶点周围。ARID1A 作为抑癌基因在多种癌症都出现缺失突变,尤其是卵巢癌和子宫内膜癌。ARID1A 在癌症细胞中不仅调控细胞周期进程还能防止基因组不稳定性 (PMID : 23208470 ; 24618703)。</p> <p>该受检者中检测到 ARID1A-p.Y222fs 突变,是其 666 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止,位于 1 号外显子,在大肠癌中有检测到 (TCGA) ,蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |

| | |
|-----------------|--|
| CDH1-p.R124fs | <p>CDH1 基因编码一种经典的钙粘蛋白，参与构成钙依赖性的细胞-细胞粘着蛋白（包含 5 个胞外钙粘蛋白重复，一个跨膜区域，一个高度保守的胞质尾区）。该基因的突变可能与胃癌、结直肠癌相关，其功能缺失突变可能通过促进增殖、迁移和侵袭来参与促进肿瘤进展。</p> <p>该受检者中检测到 CDH1-p.R124fs 突变，是其 371-372 号密码子之间插入一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 3 号外显子，在乳腺癌中有检测到（TCGA；PMID：12800196），蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| MSH2-p.R227fs | <p>MSH2 基因编码 DNA 错配修复家族成员之一，其编码蛋白与 MSH6 异二聚化形成错配识别复合体，作为一个双向分子开关对 ADP/ATP 进行交换，实现 DNA 错配的结合或释放。MSH2 基因的突变可能与遗传性非息肉性结直肠癌和子宫内膜癌相关（PMID：20028993）。</p> <p>该受检者中检测到 MSH2-p.R227fs 突变，是其 681 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 4 号外显子，蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| NBN-p.R551fs | <p>NBN 编码蛋白是 MRE11/RAD50 双链断裂修复复合体的成员之一，其基因产物被认为参与 DNA 双链断裂修复和 DNA 损伤引起的检查点激活。</p> <p>该受检者中检测到 NBN-p.R551fs 突变，是其 1651 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 11 号外显子，在大肠癌中有检测到（TCGA；PMID：26109429），蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| PTCH1-p.P1249fs | <p>PTCH1 编码蛋白是 sonic hedgehog（参与胚胎结构形成和肿瘤发生一种分泌体）的受体。其编码的跨膜蛋白抑制 SMO 蛋白，SMO 蛋白是 Hh（Hedgehog）信号通路上的重要蛋白。PTCH1 基因是基底细胞癌中经常发生变异的一种抑癌基因，在结直肠癌中也有报道（PMID：14613484；24368541）。</p> <p>PTCH1-p.P1249fs 突变是其缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 23 号外显子，cosmic 中暂无相关报道（cosmic），蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| RGS12-p.K1176fs | <p>RGS12 基因编码 RGS（G 蛋白信号调控子）基因家族成员之一，其编码蛋白作为鸟嘌呤核苷三磷酸酶活化蛋白，还是一种转录抑制因子。该蛋白在肿瘤发生中可能发挥作用。</p> <p>该受检者中检测到 RGS12-p.K1176fs 突变，是其 3526 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 16 号外显子，在大肠癌中有检测到（PMID：25344691），蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| SETD2-p.N1813fs | <p>SETD2 基因编码一种 huntingtin 相互作用蛋白，其特点是具有 WW 基序；该蛋白是一种组蛋白甲基转移酶，其甲基化可能与核染色质活化相关；该蛋白还包含一个转录激活结构域，与 RNA 聚合酶 II 的过度磷酸化相关。SETD2 在肿瘤发生发展过程中可能作为抑癌基因发挥作用（PMID：20944102；20501857）。</p> <p>该受检者中检测到 SETD2-p.N1813fs 突变，是其 5438 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 12 号外显子，蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
| XYLT2-p.Y526fs | <p>XYLT2 基因编码蛋白是木糖基转移酶的同型蛋白，属于糖基转移酶家族成员之</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>一。该蛋白酶能将木糖转化成核蛋白特定的丝氨酸残基，启动蛋白多糖中粘多糖链的生物合成。该酶活性在硬皮病患者中会增强，是系统性硬化症中硬化活性的标记分子。</p> <p>该受检者中检测到 XYLT2-p.Y526fs 突变，是其 1578 号密码子处缺失一个碱基导致蛋白改变且提前终止，位于 8 号外显子，在大肠癌中有检测到（PMID：22810696；24755471），蛋白编码提前终止可能会对其正常蛋白功能有影响。</p> |
|--|---|

2. 重要癌症通路相关变异

| 细胞程序 | 关键通路 | 基因变异 |
|-------|----------|------------------------------------|
| 细胞命运 | NOTCH | FBXW7-p.W366X |
| | HH | PTCH1-p.P1249fs |
| | APC | APC-p.R232X+p.M701fs；CDH1-p.R124fs |
| | 核染色质修饰 | ARID1A-p.Y222fs；SETD2-p.N1813fs |
| | 转录调控 | RUNX1-p.R177Q |
| 细胞生存 | TGF-β | SMAD4-p.R496H |
| | MAPK | 无 |
| | STAT | 无 |
| | PI3K | PIK3CA-p.R93Q |
| | RAS | 无 |
| | 细胞凋亡 | 无 |
| 基因组稳定 | DNA 损伤控制 | MSH2-p.R227fs |

第三章 靶向药物解析

说明：“Level” 是对证据等级的一个分类，具体的分类标准如下描述：

| |
|--|
| Level A |
| 被医学会认可的指南或某些重大卫生系统的认可的信息。 |
| Level B1 |
| 在多项人的研究中，临床样本量>100，且统计检验结果显著的研究。 |
| Level B2 |
| 在有 1 项人的研究中（可是多项中的一项），临床样本量>100，且统计检验结果显著性的研究。 |
| Level C1 |
| 至少 1 项人数>=20 且<100 研究中显著或是多个>20 人研究中具有相关性但不显著。 |
| Level C2 |
| case report，人数<20 的研究，统计检验结果非显著的一项研究，或是体外研究。 |
| Level D |
| 基于靶点或通路的用药。 |

| NCCN 推荐/ FDA 批准（结直肠癌） | | |
|--|--|-------|
| 基因变异 | 药效描述 | Level |
| 瑞戈菲尼--靶点基因存在突变 | | |
| DDR2-p.R839H | 瑞戈菲尼被 FDA 批准用于转移性结直肠癌的治疗，DDR2 是瑞戈菲尼的靶点之一，该受检者中检测到靶点 DDR2 存在 R839H 突变，但是该突变对瑞戈菲尼的具体影响还未知。 | D |
| <p>2012 年 9 月 27 日，FDA 批准 Regorafenib（瑞戈菲尼）以商品名 Stivarga 上市，用于治疗转移性结直肠癌（MCC）。2013 年 2 月 25 日，它继而批准用于局部晚期、不可切除或转移性胃肠道间质瘤（GIST）的患者治疗。该药物由拜耳医药保健有限公司（Bayer HealthCare AG）开发。</p> <p>Regorafenib 是一种涉及正常细胞功能和病理过程中多种膜结合和细胞内激酶的小分子抑制剂。体外生化或细胞分析表明，Regorafenib 抑制 RET，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，KIT，PDGFR-α，PDGFR-β，FGFR1，FGFR2，TIE2，DDR2，Trk2A，Eph2A，RAF-1，BRAF，BRAFV600E，SAPK2，PTK5，和 Abl 的活性。在体内大鼠肿瘤模型中显示 Regorafenib 具有抗血管生成活性。小鼠移植瘤模型显示 Regorafenib 具有抑制肿瘤生长以及抗转移活性。Regorafenib 被 FDA 批准时指出可能有严重或致命性的肝毒性。</p> | | |
| FDA 批准（其它癌种） | | |
| 基因变异 | 药效描述 | Level |
| 维莫德吉等 SMO 抑制剂--存在可能敏感变异 | | |
| PTCH1-p.P1249fs | PTCH1 是 Hh 信号通路上的负调控因子，其功能缺失突变能够引起 SMO 及其下游信号通路的激活，因此 Hh 通路抑制剂可能是 PTCH1 缺失突变的肿瘤的可选治疗方案之一。一例携带 PTCH1 功能破坏性突变的成神经管细胞瘤患者对 Vismodegib 显示出敏感性（PMID：19726761）。 | C2 |
| 2012 年 1 月 30 日，FDA 批准 Vismodegib 以商品名 Erivedge 上市，该药是由罗氏公司（Roche）开发的口服的、 | | |

具有高选择性的小分子抑制剂，专门用于已经不能开刀或化疗治疗的局部晚期基底细胞癌（BCC）或癌变已扩散至身体其他器官的 BCC 患者的治疗。

Vismodegib 是 Hedgeho 通路中 SMO 受体的环巴胺竞争性拮抗剂。这种 SMO 抑制剂导致转录因子和 GLI2 和 GLI1 保持失活，从而防止肿瘤介导基因在 Hedgeho 通路中表达。这个通路的活性 90% 的与基底细胞癌相关。

依维莫司等 mTOR 抑制剂--存在可能敏感变异

| | | |
|---------------|---|----|
| FBXW7-p.W366X | 研究显示 FBXW7 可能参与 mTOR 蛋白的调控，FBXW7 的终止密码子获得突变可能会导致其基因功能的丧失。FBXW7 基因缺失或功能失活性突变可能与 mTOR 抑制剂的敏感性相关。 一例携带 FBXW7 失活突变的患者在接受 mTOR 抑制剂替西罗莫司治疗后在临床表现和影像观察上均表现出治疗获益（PMID：24360397）。 另有临床前研究显示，携带 FBXW7 缺失或突变的肿瘤细胞对西罗莫司尤其敏感，FBXW7 可能可以作为肿瘤患者对 Mtor 抑制剂敏感性的预测因子（18787170）。 | C2 |
| PIK3CA-p.R93Q | 有研究显示 PIK3CA-p.R93Q 单独突变可能会引起其蛋白活性的微弱激活（21266528），因此推测该突变携带者可能会对 PI3K/AKT/Mtor 抑制剂表现出一定敏感性。但考虑到只是微弱激活，请受检者谨慎选择用药。 | D |

2009 年 3 月 30 日，FDA 批准 Everolimus（依维莫司）以商品名 Afinitor 上市，用于治疗 Sunitinib 或 Sorafenib 治疗失败的晚期肾癌。该药也适用于治疗乳腺癌（激素受体阳性、HER2 阴性的绝经后女性患者）、进展性晚期原发性胰腺神经内分泌瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤（伴有无需立即手术的结节性硬化症）和室管膜下巨细胞星形细胞瘤。Everolimus 由诺华（Novartis）公司研发。Everolimus 是西罗莫司衍生物，是 mTOR 的特异性抑制剂。mTOR 是肿瘤细胞分裂、血管生长以及细胞代谢的重要调控因子。临床前研究和临床研究的数据已证实，mTOR 在多种类型肿瘤的发生和进展中起一定的作用。

临床期药物

| 基因变异 | 药效描述 | Level |
|-----------------------------|---|-------|
| Entinostat--存在可能敏感变异 | | |
| FBXW7-p.W366X | 研究显示 FBXW7 的终止密码子获得突变可能会导致其基因功能的丧失。FBXW7 基因缺失或功能失活性突变可能肿瘤对 HDAC 抑制剂 MS-275 的敏感性增强相关。 体外实验显示，在非小细胞肺癌细胞系中将 FBXW7 沉默，细胞对 MS-275 表现出敏感性增强，HDAC 抑制剂可能是 FBXW7 缺失的非小细胞肺癌患者的潜在治疗方案（PMID：24165483）。 | C2 |

临床前药物

| 基因变异 | 药效描述 | Level |
|--|---|-------|
| 端锚聚合酶抑制剂（G007-LK/G244-LM）--存在可能敏感变异 | | |
| APC-p.Q1429* | APC 基因编码一种抑癌蛋白，是 Wnt 信号通路上的拮抗剂。APC 基因缺陷可能会引起 Wnt 信号通路的增强，其通路上的抑制剂可能是敏感的。在结直肠癌细胞系中的研究发现，小分子端锚聚合酶抑制剂 G007-LK and G244-LM 能够阻断或抑制 APC 突变所引起的信号增强，G007-LK 在 APC 突变的结直肠癌异种移植模型中显示出较好的药代活性及肿瘤抑制活性（PMID：23539443）。 | C2 |

第四章 化疗药物解析

| NCCN 推荐（结直肠癌） | | |
|----------------------------------|---|-------|
| 基因多态性 | 药效描述 | Level |
| 卡培他滨--毒性风险可能较低 | | |
| DPYD- rs2297595-TT | 携带 TT 基因型的患者接受嘧啶类药物治疗时可能毒性风险较低(PMID：21498394; 19104657; 14635116)。 | A |
| DPYD- rs3918290-CC | 携带 CC 基因型的患者接受嘧啶类药物治疗时可能毒性风险较低(PMID：23930673; 23585145; 23603345)。 | A |
| 氟尿嘧啶--可能疗效较差但毒性风险较低 | | |
| DPYD- rs2297595-TT | 携带 TT 基因型的患者接受嘧啶类药物治疗时可能毒性风险较低(PMID：21498394; 19104657; 14635116)。 | A |
| DPYD- rs3918290-CC | 携带 CC 基因型的患者接受嘧啶类药物治疗时可能毒性风险较低(PMID：23930673; 23585145; 23603345)。 | A |
| GSTP1- rs1695-AA | 相比 GG 基因型,携带 AA 基因型的患者接受氟尿嘧啶和奥沙利铂治疗时可能治疗效果较差(PMID：21449681；20078613；15213713) | A |
| 伊立替康--可能毒性风险较低 | | |
| UGT1A1- rs8175347-(TA)6/(TA)6 | 相比(TA)7/(TA)7 基因型，(TA)6/(TA)6 基因型携带者接受伊立替康时可能毒性风险较低(PMID：23529007; 20562211; 20335017)。 | A |
| UGT1A1- rs4148323-GG | 相比 AA 基因型，GG 基因型携带者接受伊立替康治疗时可能中性粒细胞减少的风险较低(PMID：19390945; 18221820; 19299905)。 | A |
| 奥沙利铂--可能生存期较长但毒性风险较高 | | |
| GSTP1- rs1695-AA | 相比 GG 和 AG 基因型，AA 基因型携带者接受铂类药物时可能毒性风险最高(PMID：20530282; 19203783; 17409936)。 | A |
| ERCC1- rs3212986-AC | 相比 CC 基因型,AC 基因型携带者接受铂类药物时可能肾毒性风险较高(PMID：21902499; 19786980)。 | B2 |
| ERCC1- rs11615-AG | 相比 GG 基因型，AG 基因型携带者接受铂类药物时可能毒性风险较高(PMID：22329723; 22026922; 21902499)。 | B2 |
| XRCC1- rs25487-CC | 相比 CT 和 TT 基因型,CC 基因型携带者接受铂类药物时可能生存期较长但严重中性粒细胞减少的风险较高(PMID：22188361; 22026922; 21057378)。 | B2 |
| FDA 批准（其它癌种） | | |
| 基因多态性 | 药效描述 | Level |
| 巯嘌呤，硫唑嘌呤，硫鸟嘌呤--可能毒性风险较低 | | |
| TPMT- *1 | TPMT 野生型的患者接受嘌呤类药物治疗时可能毒性风险较低（PMID：23252716; 21319286; 21395650)。 | A |
| 顺铂、卡铂--疗效和毒性风险均存在矛盾结论 | | |
| GSTP1- rs1695-AA | 相比 GG 和 AG 基因型，AA 基因型携带者接受铂类药物时可能毒性风险最高(PMID：20530282; 19203783; 17409936)。 | A |
| ERCC1- | 相比 CC 基因型,AC 基因型携带者接受铂类药物时可能肾毒性风险较高(PMID： | B2 |

| | | |
|-------------------------------|---|----|
| rs3212986-AC | 21902499; 19786980)。 | |
| ERCC1- rs11615-AG | 相比 GG 基因型，AG 基因型携带者接受铂类药物时可能毒性风险较高(PMID：22329723; 22026922; 21902499)。 | B2 |
| XRCC1- rs25487-CC | 相比 CT 和 TT 基因型，CC 基因型携带者接受铂类药物时可能生存期较长但严重中性粒细胞减少的风险较高(PMID：22188361; 22026922; 21057378)。 | B2 |
| XPC- rs2228001-TT | 携带 TT 基因型的患者接受顺铂治疗时可能毒性风险较低(PMID：21047201; 19434073)。 | B1 |
| MTHFR- rs1801133-GG | 相比 AA 基因型，GG 基因型携带者接受卡铂治疗时可能药物响应较差且无进展生存期较短 (PMID：21605004；19307503)。 | A |
| 环磷酰胺--可能疗效较好且毒性风险较低 | | |
| MTHFR- rs1801133-GG | 相比 AA 基因型，GG 基因型携带者接受环磷酰胺时发生毒性反应的风险可能较低(PMID：20638924; 19159907; 15051775)。 | A |
| GSTP1- rs1695-AA | 相比 GG 基因型，携带 AA 基因型的乳腺癌患者接受环磷酰胺+表柔比星治疗时可能药物响应性较好且毒性较低 (PMID：25008867；21362365 20568049)。 | A |
| SOD2- rs4880-AA | 相比 GG 基因型，携带 AA 基因型的患者接受环磷酰胺治疗时可能生存期较长 (PMID：19509150)。 | B2 |
| 多柔比星--可能毒性风险较低 | | |
| CBR3- rs1056892-AA | 相比 GG 基因型，AA 基因型携带者接受蒽环类药物时可能心脏毒性风险较低 (PMID：22124095; 18457324)。 | B2 |
| 表柔比星--可能药物响应性较好且毒性风险较低 | | |
| GSTP1- rs1695-AA | 相比 GG 基因型，携带 AA 基因型的乳腺癌患者接受环磷酰胺+表柔比星治疗时可能药物响应性较好且毒性较低 (PMID：25008867；21362365 20568049)。 | A |
| CBR3- rs1056892-AA | 相比 GG 基因型，AA 基因型携带者接受蒽环类药物时可能心脏毒性风险较低 (PMID：22124095; 18457324)。 | B2 |
| 甲氨蝶呤--可能药物响应较好且毒性风险较低 | | |
| MTHFR- rs1801133-GG | 相比 AG 和 AA 基因型，GG 基因型携带者接受甲氨蝶呤治疗时可能药物响应较好、毒性风险较低 (PMID：17488658; 16501586; 15051775)。 | A |

第五章 临床试验解析

1. DDR2-p.R839H-Regorafenib

使用关键词“colon cancer” “Regorafenib” 在网站 clinicaltrials.gov 进行搜索能够提取出可能跟该受检者相关的一些临床试验：

| ID | 题目 | 分期 | 靶点 | 开展国家 |
|-------------|---|----|----|------|
| NCT02664077 | A Study Evaluating Regorafenib Following Completion of Standard Chemotherapy for Patients With Colon Cancer | 3 | / | / |
| NCT02425683 | Study of Colorectal Cancer Patients (Stage IIIC) With Either Regorafenib or Standard of Care (No Treatment) After Adjuvant FOLFOX | 2 | / | 美国 |

2. PTCH1-p.P1249fs-Vismodegib

使用关键词“colon cancer” “Vismodegib” 在网站 clinicaltrials.gov 进行搜索能够提取出可能跟该受检者相关的一些临床试验：

| ID | 题目 | 分期 | 靶点 | 开展国家 |
|-------------|--|----|-----------|------|
| NCT02465060 | NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma | 2 | SMO/PTCH1 | / |
| NCT02091141 | A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, and Erivedge Treatment Targeted Against Certain Mutations in Cancer Patients | 2 | SMO | / |

3. FBXW7-p.W366X-Everolimus

使用关键词“colon/solid cancer” “Everolimus” 在网站 clinicaltrials.gov 进行搜索能够提取出可能跟该受检者相关的一些临床试验：

| ID | 题目 | 分期 | 靶点 | 开展国家 |
|-------------|--|----|----|------|
| NCT02890069 | A Study of PDR001 in Combination With LCL161, Everolimus or Panobinostat | 1 | / | 美国 |
| NCT02389309 | A Trial of Dasatinib (PDGFR and SRC Inhibitor), Temsirolimus and Cyclophosphamide in Patients With Advanced Solid Tumors | 1 | / | 美国 |

4. FBXW7-p.W366X-Entinostat

使用关键词“colon/solid cancer” “Entinostat” 在网站 clinicaltrials.gov 进行搜索能够提取出可能跟该受检者相关的一些临床试验：

| ID | 题目 | 分期 | 靶点 | 开展国家 |
|----|----|----|----|------|
|----|----|----|----|------|

报告编号：

报告日期：2017-04-14

| | | | | |
|-------------|---|---|---|----|
| NCT02780804 | Entinostat in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors | 1 | / | / |
| NCT02909452 | Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors | 1 | / | 美国 |

第六章 结直肠癌 FDA 批准/NCCN 临床指南推荐靶向药物及基因检测

| 靶向药物 | 药物靶点 | 其它相关基因检测 | 该样本中的检测结果 |
|-------|--|-----------|------------------|
| 贝伐单抗 | VEGF | / | 无相关 SNV/INDEL 变异 |
| 西妥昔单抗 | EGFR | KRAS/BRAF | 无相关 SNV/INDEL 变异 |
| 帕尼单抗 | EGFR | KRAS/BRAF | 无相关 SNV/INDEL 变异 |
| 瑞戈菲尼 | RET/VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3/ KIT/PDGFRα/PDGFRβ/FGFR1/F GFR2/DDR2/BRAF | / | DDR2-p.R839H |

第七章 参考文献

- PMID : 11978510 : The APC gene in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002 May;38(7):867-71.
- PMID :10737795 :APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational "hotspot" and interdependence of the "two hits". Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 28;97(7):3352-7.
- PMID : 26886596 : Fbxw7 Tumor Suppressor : A Vital Regulator Contributes to Human Tumorigenesis. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(7) : e2496.
- PMID : 23917401 : The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. Nat Genet. 2013 Oct;45(10):1141-9.
- PMID : 15016963 : Samuels, Y. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science 304, 554, doi : 10.1126/science.1096502 (2004).
- PMID : 22653804 : Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. J Pathol. 2012 Sep;228(1):20-30.
- PMID : 15774796 : Elliott RL, Blobe GC. Role of transforming growth factor Beta in human cancer. J Clin Oncol 2005; 23 : 2078-2093.
- PMID : 18662538 : Massague J. TGFbeta in Cancer. Cell 2008; 134 : 215-230.
- PMID : 12809600 : Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. Cell. 2003 Jun 13;113(6):685-700.
- PMID : 10340381 : Miyaki M, Iijima T, Konishi M et al. Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. Oncogene 1999; 18 : 3098-3103.
- PMID : 25893305 : Smad4 loss promotes lung cancer formation but increases sensitivity to DNA topoisomerase inhibitors. Oncogene. 2016 Feb 4;35(5):577-86.
- PMID :23139211 :SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. Cancer Res. 2013 Jan 15;73(2) : 725-35.
- PMID :22810696 :Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature. 2012 Jul 18;487(7407) : 330-7.
- PMID : 23208470 : ARID1A mutations in cancer : another epigenetic tumor suppressor? Cancer Discov. 2013 Jan;3(1) : 35-43.
- PMID : 24618703 : The emerging roles of ARID1A in tumor suppression.
- PMID : 12800196 : Epigenetic and genetic alterations of APC and CDH1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal E-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. Int J Cancer. 2003 Aug 20;106(2):208-15.
- PMID : 20028993 : Risks of Lynch Syndrome Cancers for MSH6 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3) : 193-201.
- PMID :26109429 :Genome-wide mutation profiles of colorectal tumors and associated liver metastases at the exome and transcriptome levels. Oncotarget. 2015 Sep 8;6(26):22179-90.
- PMID :14613484 :Distinct roles of PTCH2 splice variants in Hedgehog signalling. Biochem J. 2004 Mar 1;378(Pt 2) : 325-34.
- PMID : 24368541 : A loss-of-function mutation in PTCH1 suggests a role for autocrine hedgehog signaling in

colorectal tumorigenesis. *Oncotarget*. 2013 Dec;4(12) : 2208-11.

PMID : 25344691 : RNF43 is frequently mutated in colorectal and endometrial cancers. *Nat Genet*. 2014 Dec;46(12) : 1264-6.

PMID : 20944102 : Evidence for a tumour suppressor function of SETD2 in human breast cancer: a new hypothesis. *Anticancer Res*. 2010 Sep;30(9):3309-11.

PMID : 20501857 : Histone methyltransferase gene SETD2 is a novel tumor suppressor gene in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 2010 Jun 1;70(11):4287-91.

PMID : 24755471 : Colorectal cancer cell lines are representative models of the main molecular subtypes of primary cancer. *Cancer Res*. 2014 Jun 15;74(12) : 3238-47.

PMID : 19726761 : Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1173-8.

PMID : 24360397 : Temsirolimus therapy in a patient with lung adenocarcinoma harboring an FBXW7 mutation. *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2) : 300-1.

PMID : 18787170 : FBXW7 targets mTOR for degradation and cooperates with PTEN in tumor suppression. *Science*. 2008 Sep 12;321(5895):1499-502.

PMID : 21266528 : A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 15;17(6):1331-40.

PMID : 24165483 : Yokobori T, Yokoyama Y, Mogi A et al. FBXW7 mediates chemotherapeutic sensitivity and prognosis in NSCLCs. *Mol Cancer Res* 2014; 12 : 32-37.

PMID : 23539443 : A novel tankyrase small-molecule inhibitor suppresses APC mutation-driven colorectal tumor growth. *Cancer Res*. 2013 May 15;73(10):3132-44.

PMID : 21498394 : Deenen, M. J. et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 17, 3455-3468, doi : 10.1158/1078-0432.CCR-10-2209 (2011).

PMID : 19104657 : Gross, E. et al. Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients. *PloS one* 3, e4003, doi : 10.1371/journal.pone.0004003 (2008).

PMID : 14635116 : Gross, E. et al. Detailed analysis of five mutations in dihydropyrimidine dehydrogenase detected in cancer patients with 5-fluorouracil-related side effects. *Human mutation* 22, 498, doi : 10.1002/humu.9201 (2003).

PMID : 23930673 : Terrazzino, S. et al. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity : a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 14, 1255-1272, doi : 10.2217/pgs.13.116 (2013).

PMID : 23585145 : Magnani, E. et al. Fluoropyrimidine toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase splice site variant :the need for further revision of dose and schedule. *Internal and emergency medicine* 8, 417-423, doi : 10.1007/s11739-013-0936-8 (2013).

PMID : 23603345 : Saif, M. W. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) polymorphism among Caucasian and non-Caucasian patients with 5-FU- and capecitabine-related toxicity using full sequencing of

DPYD. Cancer genomics & proteomics 10, 89-92 (2013).

PMID : 23736036 : Loganayagam, A. et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. British journal of cancer 108, 2505-2515, doi : 10.1038/bjc.2013.262 (2013).

PMID : 20819423 : Kristensen, M. H., Pedersen, P. L., Melsen, G. V., Ellehauge, J. & Mejer, J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. The Journal of international medical research 38, 870-883 (2010).

PMID : 18245544 : Sharma, R. et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and toxicity to capecitabine in advanced colorectal cancer patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 14, 817-825, doi : 10.1158/1078-0432.CCR-07-0425 (2008).

PMID : 21449681 : Lamas, M. J. et al. Use of a comprehensive panel of biomarkers to predict response to a fluorouracil-oxaliplatin regimen in patients with metastatic colorectal cancer. Pharmacogenomics 12, 433-442, doi : 10.2217/pgs.10.196 (2011).

PMID : 20078613 : Etienne-Grimaldi, M. C. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients. British journal of clinical pharmacology 69, 58-66, doi : 10.1111/j.1365-2125.2009.03556.x (2010).

PMID : 15213713 : Stoecklacher, J. et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms : prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. British journal of cancer 91, 344-354, doi : 10.1038/sj.bjc.6601975 (2004).

PMID : 23529007 : Liu, X., Cheng, D., Kuang, Q., Liu, G. & Xu, W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer : a meta-analysis in Caucasians. The pharmacogenomics journal 14, 120-129, doi : 10.1038/tpj.2013.10 (2014).

PMID : 20562211 : Hu, Z. Y., Yu, Q., Pei, Q. & Guo, C. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia : low doses also increase risk. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 16, 3832-3842, doi : 10.1158/1078-0432.CCR-10-1122 (2010).

PMID : 20335017 : Hu, Z. Y., Yu, Q. & Zhao, Y. S. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea : a meta-analysis. European journal of cancer 46, 1856-1865, doi : 10.1016/j.ejca.2010.02.049 (2010).

PMID : 19390945 : Onoue, M. et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. International journal of clinical oncology 14, 136-142, doi : 10.1007/s10147-008-0821-z (2009).

PMID : 18221820 : Han, J. Y., Lim, H. S., Park, Y. H., Lee, S. Y. & Lee, J. S. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer 63, 115-120, doi : 10.1016/j.lungcan.2007.12.003 (2009).

PMID : 19299905 : Takano, M. et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers : a prospective

multi-institutional study. *Oncology* 76, 315-321, doi : 10.1159/000209335 (2009).

PMID : 20530282 : McLeod, H. L. et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer : results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 3227-3233, doi : 10.1200/JCO.2009.21.7943 (2010).

PMID : 19203783 : Kim, H. S. et al. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds : a Korean population-based study. *Gynecologic oncology* 113, 264-269, doi : 10.1016/j.ygyno.2009.01.002 (2009).

PMID : 17409936 : Booton, R. et al. Glutathione-S-transferase P1 isoenzyme polymorphisms, platinum-based chemotherapy, and non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 1, 679-683 (2006).

PMID : 21902499 : Tzvetkov, M. V. et al. Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms. *Pharmacogenomics* 12, 1417-1427, doi : 10.2217/pgs.11.93 (2011).

PMID : 19786980 : Khrunin, A. V., Moisseev, A., Gorbunova, V. & Limborska, S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *The pharmacogenomics journal* 10, 54-61, doi : 10.1038/tpj.2009.45 (2010).

PMID : 22329723 : Yan, L. et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and survival in epithelial ovarian cancer patients with chemotherapy. *Pharmacogenomics* 13, 419-427, doi : 10.2217/pgs.11.181 (2012).

PMID : 22026922 : Giovannetti, E. et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics* 12, 1641-1652, doi : 10.2217/pgs.11.109 (2011).

PMID : 22188361 : Khrunin, A. et al. Pharmacogenomics of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients of different ethnic origins. *Pharmacogenomics* 13, 171-178, doi : 10.2217/pgs.11.140 (2012).

PMID : 21057378 : Huang, M. Y. et al. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Pharmacogenetics and genomics* 21, 18-25, doi : 10.1097/FPC.0b013e3283415124 (2011).

PMID : 23252716 : Lennard, L., Cartwright, C. S., Wade, R., Richards, S. M. & Vora, A. Thiopurine methyltransferase genotype-phenotype discordance and thiopurine active metabolite formation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of clinical pharmacology* 76, 125-136, doi : 10.1111/bcp.12066 (2013).

PMID : 21319286 : Peregud-Pogorzelski, J. et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia, and the need for reduction or cessation of 6-mercaptopurine doses during maintenance therapy : the Polish multicenter analysis. *Pediatric blood & cancer* 57, 578-582, doi : 10.1002/pbc.23013 (2011).

PMID : 21395650 : Adam de Beaumais, T. et al. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy. *British journal of clinical pharmacology* 71, 575-584, doi : 10.1111/j.1365-2125.2010.03867.x (2011).

PMID : 21047201 : Sakano, S. et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity

in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics* 11, 1377-1387, doi : 10.2217/pgs.10.106 (2010).

PMID : 19434073 : Caronia, D. et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *The pharmacogenomics journal* 9, 347-353, doi : 10.1038/tpj.2009.19 (2009).

PMID : 21605004 : Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C→T, TYMS 3R→2R and MTR 2756 A→G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC. *Pharmacogenomics*. 2011 Jun;12(6):797-808.

PMID : 19307503 : Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):2038-45.

PMID : 20638924 : Henriquez-Hernandez, L. A. et al. Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer epidemiology* 34, 634-638, doi : 10.1016/j.canep.2010.06.013 (2010).

PMID : 19159907 : Patino-Garcia, A., Zalacain, M., Marrodan, L., San-Julian, M. & Sierrasesumaga, L. Methotrexate in pediatric osteosarcoma : response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression. *The Journal of pediatrics* 154, 688-693, doi : 10.1016/j.jpeds.2008.11.030 (2009).

PMID : 15051775 : Robien, K. et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, 1268-1275, doi : 10.1200/JCO.2004.05.147 (2004).

PMID : 25008867 : Pharmacogenetic association between GSTP1 genetic polymorphism and febrile neutropenia in Japanese patients with early breast cancer. *Breast Cancer*. 2016 Mar;23(2):195-201.

PMID : 21362365 : Zhang, B. L. et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. *Chinese medical journal* 124, 199-204 (2011).

PMID : 20568049 : Oliveira, A. L. et al. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Genetics and molecular research : GMR* 9, 1045-1053, doi : 10.4238/vol9-2gmr726 (2010).

PMID : 19509150 : Glynn, S. A. et al. A mitochondrial target sequence polymorphism in manganese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15, 4165-4173, doi : 10.1158/1078-0432.CCR-09-0119 (2009).

PMID : 22124095 : Blanco, J. G. et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer : role of polymorphisms in carbonyl reductase genes--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, 1415-1421, doi : 10.1200/JCO.2011.34.8987 (2012).

PMID : 18457324 : Blanco, J. G. et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H :quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer* 112, 2789-2795, doi : 10.1002/cncr.23534 (2008).

PMID : 17488658 : Gemmati, D. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene variants in adult non-Hodgkin's lymphoma patients :association with toxicity and survival. Haematologica 92, 478-485 (2007).

PMID : 16501586 : Robien, K. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes modify oral mucositis severity following hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation 37, 799-800, doi : 10.1038/sj.bmt.1705330 (2006).

PMID : 25582575 : Polymorphisms in the ABCB1 gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2015 Aug;15(4):372-9.

PMID : 25007187 : Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenet Genomics. 2014 Aug;24(8):387-96.

PMID : 25303299 : Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. Pharmacogenomics. 2014 Aug;15(11):1479-94.

PMID : 19193698 : Investigation of candidate polymorphisms and disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate. Rheumatology (Oxford). 2009 Jun;48(6):613-7.

PMID : 20847201 : Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study. Rheumatology (Oxford). 2011 Jan;50(1):40-6.

PMID : 18368069 : Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2008 Sep;22(9):1798-800.

PMID : 15797993 : Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2005 Jul 15;106(2):717-20.

当您阅读这份报告需要更进一步帮助时，深圳华大基因研究院肿瘤个人基因组项目组会为您提供肿瘤个人基因组报告的深度分析和解读服务。